

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE FARMACIA

INFORME FINAL DE PRÁCTICA DIRIGIDA EN EL HOSPITAL
MÉXICO CON EL TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN TITULADO:

Análisis del cumplimiento de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica; de acuerdo con el protocolo establecido por el Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) y el Servicio de Ortopedia del Hospital México en el periodo de febrero-marzo del 2019.

Laura Daniela Campos Lara, B21349

Tutor clínico: Dr. Luis David Garro Zamora

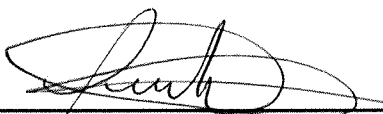
Tutora académica: Dra. Catalina Lizano Barrantes

I Semestre 2019

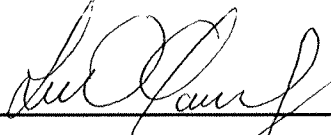
“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión de Trabajos Finales de Graduación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Licenciatura en Farmacia.”



Dra. Wendy Montoya Vargas
**Decana o Representante de la Decana
Facultad de Farmacia**



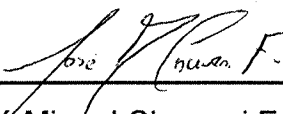
Dr. Luis Esteban Hernández Soto
Director de Práctica Dirigida



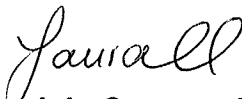
Dr. Luis David Garro Zamora
Tutor clínico



Dra. Catalina Lizano Barrantes
Tutor académico



Dr. José Miguel Chaverri Fernández
Lector



Laura Daniela Campos Lara
Sustentante

Tabla de contenido

1. Marco teórico de referencia	6
<i>Objetivos de la Práctica Dirigida a desarrollar en el Hospital México</i>	8
Objetivo general	8
Objetivos específicos	8
2. Registro de actividades	9
3. Resumen del trabajo de investigación	21
4. Anexos	23
<i>Anexo 1. Trabajo de investigación</i>	23
Justificación	23
Objetivos	24
Objetivo general.....	24
Objetivos específicos	24
Operacionalización de las variables de investigación.....	25
Marco teórico	27
Antibióticos y resistencia antimicrobiana	27
Programa de Optimización de Antibióticos (PROA)	30
PROA en Costa Rica	31
Protocolo para el Manejo de Profilaxis Antibiótica en el Servicio de Ortopedia del Hospital México.....	33
Infección de Sitio Quirúrgico (ISQ) y profilaxis antimicrobiana	35
Antecedentes	36
Metodología	38
Resultados	42
Discusión	50
Conclusiones	62
Recomendaciones	63
Bibliografía	64
Cronograma	71
Anexos	72
Anexo I. Protocolo Profilaxis Antibiótica Pre-quirúrgica para Intervenciones en el Servicio de Ortopedia	72
Anexo II. Instrumento de recolección de datos para el análisis del cumplimiento o no de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, según el protocolo establecido por el grupo PROA y el Servicio de Ortopedia del Hospital México	80

Anexo 2. Material elaborado en las rotaciones en el Servicio de Farmacia	81
Farmacia de Medicinas	81
Anexo 2.1 Revisión bibliográfica: “Leucovorina en el rescate de la toxicidad por Metotrexate”	81
Antecedentes	81
Marco teórico	82
MTX: generalidades, mecanismos de acción y aspectos farmacocinéticos.....	82
Usos terapéuticos y administración.....	83
Toxicidad del MTX y rescate con leucovorina	86
Farmacogenética/farmacogenómica: polimorfismos asociados con la manifestación de toxicidad del MTX	99
Monitorización y seguimiento terapéutico de fármacos: en el contexto de monitorización de niveles plasmáticos de MTX	101
Conclusiones y recomendaciones	102
Bibliografía	103
Farmacia de Cirugías y Cuidados Intensivos	109
Anexo 2.2. Informe de resultados: Educación al paciente con egreso, con terapia anticoagulante, en la Farmacia de Cirugías y Cuidados Intensivos.....	109
Objetivo del proyecto	109
Población de estudio.....	109
Resultados.....	110
Conclusiones	112
Anexo 2.3. Material educativo dirigido al paciente egresado con terapia anticoagulante	113
Farmacia de Consulta Externa y Urgencias	114
Anexo 2.4. Tabla de presentaciones líquidas y sólidas actuales de la CCSS dirigida al personal farmacéutico, principalmente los encargados de la revisión inicial de recetas	114
Anexo 2.5. Charla sobre el proceso correcto de acopio, etiquetado y empaque dirigida al personal técnico.....	114
Centro de Información de Medicamentos	117
Anexo 2.6. Pizarra informativa con motivo del Día Mundial de la Salud	117
Anexo 2.7. Charla dirigida al personal técnico sobre el tema de Farmacovigilancia	117
Anexo 2.8. Material educativo sobre interacciones medicamento-medicamento y medicamento-alimento de la TARV dirigido a paciente	120
Programa de Atención Farmacéutica	121

Anexo 2.9. Actualización de módulos educativos: tacrolimus, micofenolato, prednisona e insulinas.....	121
Anexo 2.10. Elaboración de boletín informativo sobre el uso de inhaladores, dirigido a los pacientes.....	121
Anexo 2.11. Charla sobre el uso correcto de los inhaladores dirigida al personal técnico	121
Anexo 2.12. Exposición sobre el caso clínico de Seguimiento Farmacoterapéutico CCSS	122
Programa de Nutrición Parenteral.....	123
Anexo 2.13. Charla sobre Generalidades de la Nutrición Parenteral dirigida al personal técnico de dicho servicio	123
Anexo 3. Material elaborado en las rotaciones en el Servicio de Farmacia	124
Medicina Interna	124
Anexo 3.1. Revisión bibliográfica sobre Anfotericina convencional y liposomal.....	124
Infectología	125
Anexo 3.2. Revisión bibliográfica acerca de las betalactamasas, agentes que las producen y tratamiento de elección.....	125
Urgencias.....	138
Anexo 3.3. Exposición sobre “Uso de ketamina en el Servicio de Emergencias” dirigida al personal médico especialista	138
Neonatología.....	138
Anexo 3.4. Exposición “Uso de anticonvulsivantes en neonatos” dirigida al personal médico especialista.....	138
Geriatría	139
Anexo 3.5. Exposición sobre “Analgesia en el adultos mayor: acetaminofén I.V” dirigida al personal médico especialista	139
Obstetricia	139
Anexo 3.6. Exposición sobre “Esquema de Parkland”.....	139

Informe final de la Práctica Dirigida de Graduación

1. Marco teórico de referencia

En la mayoría de los países la contribución de los farmacéuticos a la atención en salud se basa en los conocimientos, habilidades y actitudes adquiridos con la formación universitaria, seguida de un período oficialmente designado de práctica supervisada antes de su incorporación al ejercicio profesional. (Organización Mundial de la Salud, 1988)

La Universidad de Costa Rica, en el artículo 1 del Reglamento de Trabajos Finales de Graduación (RTFG), establece que para obtener el grado de Licenciado es necesario cumplir con todos los requisitos contemplados en el Estatuto Orgánico, en los planes de estudio correspondientes, y realizar un trabajo final de graduación. Según el artículo 2 del RTFG, con el trabajo final de graduación se pretende que el graduando sea capaz de utilizar los conocimientos adquiridos durante su carrera para plantear soluciones a problemas específicos, emplear técnicas y métodos de investigación relativos a su disciplina, y demostrar capacidad creativa, científica y su capacidad para la investigación. (Reglamento de Trabajos Finales de Graduación, 2010)

El Plan de Práctica Dirigida en Farmacia Clínica y de Hospital se desarrolla en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). La CCSS es una Institución creada en Costa Rica el 1º de noviembre de 1941, mediante la Ley N° 17, durante la administración del Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Concebida inicialmente como una Institución Semiautónoma, que en 1943 fue reformada y constituida como Institución Autónoma destinada a la atención del sector de la población obrera y mediante un sistema tripartito de financiamiento. (Caja Costarricense del Seguro Social, 2018)

Para la realización de la Práctica Dirigida se cuenta con las Unidades Docentes, que son Unidades de la CCSS en donde se realizan actividades de enseñanza-aprendizaje en las diferentes disciplinas. (Junta Directiva de la Caja Costarricense del Seguro Social, 2004)

La Farmacia Clínica es un marco de trabajo y de ejercicio profesional de la farmacia hacia una intervención farmacéutica orientada al paciente. Anteriormente, la práctica farmacéutica hacía énfasis en el medicamento como producto y no prestaba especial atención a los efectos que el fármaco podía tener para los pacientes, a los errores de medicación, a los problemas del mal uso de medicamentos y mucho menos a los resultados obtenidos de los tratamientos farmacológicos. (Fundación Española de la Farmacia Hospitalaria, 2004)

Con la introducción del concepto de Farmacia Clínica, los farmacéuticos empiezan a responsabilizarse de cómo se utilizan los medicamentos en los pacientes y con ello, cambian la orientación profesional que anteriormente ponía su énfasis en el producto farmacéutico, por el énfasis colocado en el paciente como sujeto que consume los medicamentos y que sufre problemas de salud relacionados con el fármaco. (Fundación Española de la Farmacia Hospitalaria, 2004)

La Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica empezó a implementar en su currículo cursos y contenidos en Atención Farmacéutica que permitieron al graduado incursionar en actividades profesionales orientadas al paciente y al uso adecuado de los medicamentos. Asimismo, los profesionales en ejercicio empezaron a capacitarse de manera que en el país empezaron a desarrollarse programas de Atención Farmacéutica orientados a que el paciente lograra el mayor beneficio de su tratamiento medicamentoso y la detección y prevención de problemas relacionados con medicamentos.

La Farmacia Clínica se ha desarrollado casi exclusivamente en los hospitales, en donde la relación con el médico es mucho más intensa y donde el farmacéutico tiene fácil acceso a los datos clínicos de los pacientes. (Fundación Española de la Farmacia Hospitalaria, 2004)

El farmacéutico de hospital es un profesional capacitado en un área del conocimiento específico y que es útil para apoyar e intervenir en los procesos de toma de decisiones en farmacoterapia. (Fundación Española de la Farmacia Hospitalaria, 2004)

Los farmacéuticos de hospital tienen más oportunidad de interactuar de forma más cercana con los prescriptores y por lo tanto, pueden promover las prescripciones racionales y el uso racional de los medicamentos. En hospitales grandes, hay oportunidad

de interactuar con uno o más colegas, hay oportunidad de especializarse y ganar mayor experiencia en un área determinada. (Organización Mundial de la Salud, 1988)

La práctica dirigida en Farmacia Clínica y de Hospital contempla rotaciones en el Servicio de Farmacia y Servicios Médicos del Hospital, con el fin de tener un panorama general de esta área de estudio y se emplean los conocimientos adquiridos durante la formación académica.

Este plan de Práctica Dirigida pretende no solo la integración y reforzamiento del conocimiento que los estudiantes han adquirido durante sus años de carrera, sino también pretende promover la capacidad investigativa por medio de un trabajo de investigación que se presenta al final de la práctica, como parte del informe final.

Objetivos de la Práctica Dirigida a desarrollar en el Hospital México

Objetivos generales

1. Aplicar conocimientos y habilidades sobre Farmacia Clínica y Hospitalaria adquiridos durante la formación de grado con el fin asegurar que la farmacoterapia que recibe el paciente sea efectiva, segura y oportuna.
2. Ejecutar una investigación que ayude a resolver un problema o una necesidad del hospital.

Objetivos específicos

1. Reconocer los elementos básicos de la gestión de los medicamentos y otros insumos hospitalarios, incluyendo la selección, compra, almacenamiento y distribución.
2. Identificar los métodos de distribución del medicamento a pacientes ambulatorios y hospitalizados, con énfasis en el Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias (SDMDU).
3. Aplicar los conocimientos adquiridos sobre información de medicamentos y atención farmacéutica tanto a pacientes como personal de salud.

4. Participar en actividades de monitorización farmacoterapéutica tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados.
5. Adquirir destrezas técnico-científicas para la preparación de formulaciones magistrales, radiofármacos y mezclas de uso intravenoso, con énfasis las preparaciones nutricionales parenterales y citostáticos.
6. Emplear técnicas y métodos de investigación para el diagnóstico, análisis y resolución de problemas.

2. Registro de actividades

Objetivo: Reconocer los elementos básicos de la gestión de los medicamentos y otros insumos hospitalarios, incluyendo la selección, compra, almacenamiento y distribución.	
Actividades	<ul style="list-style-type: none"> • Rotación por el Almacén Local de Medicamentos y la Unidad de Compras para el conocimiento de la organización y funcionamiento de estos. • Conocimiento acerca de los controles presupuestarios en la adquisición de medicamentos de compra. • Conocimiento de los procedimientos de adquisición de medicamentos incluidos en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), y trámites de compra de medicamentos de la lista complementaria (Z) y medicamentos no incluidos en la LOM, incluyendo compras directas, licitaciones y compras por caja chica. • Cálculo de pedidos ordinarios de medicamentos al Almacén General, así como el uso de la base de datos para llevar a cabo este proceso. • Conocimiento de los procedimientos para realizar extrapedidos de medicamentos al Almacén General.

	<ul style="list-style-type: none">• Conocimiento del procedimiento para realizar pedidos de vacunas.• Conocimiento de los controles en la recepción de medicamentos a una bodega.• Conocimiento acerca del almacenamiento y conservación de los medicamentos, incluyendo: normas de almacenamiento, control de estabilidad, cumplimiento de cadena de frío, control de plagas, control de limpieza, entre otros.• Conocimiento del control de existencias de medicamentos: stock de seguridad y control de vencimientos.• Conocimiento de la organización de los inventarios del Almacén Local de Medicamentos.• Realización de envíos de medicamentos por encomiendas a otros centros de salud del país.• Actualización del proceso de envío de medicamentos por encomiendas, incluyendo los pasos a seguir por el paciente para la solicitud de encomienda, en caso de la receta electrónica.• Conocimiento del control y despacho de medicamentos a las farmacias del hospital y de los medicamentos de compra desde el Almacén Local de Medicamentos.• Conocimiento acerca del proceso de devolución de medicamentos de los servicios a farmacia y de farmacia a bodega.• Conocimiento acerca del proceso de solicitud de medicamentos al Almacén Local, así como el despacho de estos pedidos del Almacén Local a las diferentes farmacias del Hospital México.• Conocimiento acerca de la solicitud de pedidos recepción, almacenamiento, controles y despacho de medicamentos
--	--

	<p>estupefacientes y psicotrópicos a las farmacias satélites.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocimiento acerca de la elaboración de informes de estupefacientes y psicotrópicos al Ministerio de Salud. • Conocimiento acerca de la adquisición de medicamentos sin registro sanitario. • Conocimiento acerca de la disposición final de medicamentos no utilizables. • Visita dirigida al Centro de Distribución Central (CDC) o Almacén General, Centro de Distribución Especializado (Bodega de Frigoríficos y Estupefacientes), Laboratorio de Soluciones Parenterales, de Productos Farmacéuticos CCSS y de Normas y Calidad de los Medicamentos de la CCSS.
<p>Conclusiones de aprendizaje</p>	<p>Los diferentes procesos realizados en el Almacén Local de Medicamentos por el profesional farmacéutico, técnico y jefe de proveeduría son esenciales para mantener un abastecimiento adecuado de medicamentos. Se debe de considerar tanto las cuotas asignadas a la unidad programática 2104, correspondiente al Hospital México, así como la necesidad y existencia actual de las diferentes farmacias del hospital para solicitar la cantidad adecuada de medicamentos requeridos, y evitar el desabastecimiento o vencimiento de estos por exceso en bodega.</p> <p>El cumplimiento de las Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución es fundamental para mantener una adecuada y correcta conservación de los medicamentos, de modo que, al ser distribuidos y despachados a los pacientes, se asegure su calidad, seguridad y efectividad.</p> <p>La realización y verificación del proceso de envío de medicamentos por encomiendas desde el Hospital México a otros centros de salud son tarea fundamental del profesional</p>

	farmacéutico coordinador del Almacén Local de Medicamentos.
Objetivo: Identificar los métodos de distribución del medicamento a pacientes ambulatorios y hospitalizados, con énfasis en el Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias (SDMDU).	
<p style="text-align: center;">Actividades</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rotación por la Farmacia de Consulta Externa y Urgencias, Cirugías y Cuidados Intensivos y Medicinas para el conocimiento de la organización y funcionamiento de estas en la atención de pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados. • Revisión inicial técnico-administrativa-científica-legal de la receta tradicional, incluyendo receta de estupefacientes y psicotrópicos tanto de pacientes ambulatorios como hospitalizados. • Revisión final de la receta tradicional, incluyendo receta de estupefacientes y psicotrópicos tanto de pacientes ambulatorios como hospitalizados. • Devolución de recetas tradicionales al prescriptor. • Acopio y etiquetado de medicamentos. • Recibo de recetas y entrega de los medicamentos a los pacientes ambulatorios. • Participación en la dispensación y control de psicotrópicos y estupefacientes, y medicamentos de compra a pacientes ambulatorios. • Conocimiento acerca de los tipos de SDMDU 24 horas, existentes en las farmacias satélites y los servicios a los cuales se les despacha medicamentos. • Revisión de recetas de unidosis y elaboración del perfil farmacoterapéutico. • Revisión de los tratamientos en los servicios de hospitalización, en conjunto con enfermería.

	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración y dictado de carros de unidosis. Entrega de estos a enfermería. • Participación en la dispensación de psicotrópicos y estupefacientes a pacientes hospitalizados. • Conocimiento de los stocks de medicamentos según servicios y el control de estos, así como participación en la revisión final y despacho de los mismos. • Conocimiento de los requisitos y el procedimiento para recibir recetas tradicionales de egreso. • Dispensación a pacientes con egreso.
<p style="text-align: center;">Conclusiones de aprendizaje</p>	<p>Para el despacho de recetas y dispensación de medicamentos de manera adecuada es fundamental contar con un diagrama de flujo de trabajo que especifique las funciones a cumplir por parte del personal técnico y farmacéutico. Deben de realizarse controles en cada una de las etapas que involucran dichos procesos, de modo que se pueda asegurar que el medicamento está llegando al paciente correcto de manera efectiva. Lo anterior procurando mantener un buen control de inventario.</p> <p>El SDMDU forma parte de los procesos de control para un uso racional de los medicamentos, pues sólo se despacha la cantidad de tratamiento farmacológico requerido por el paciente en 24 horas. De esta manera, en caso de suspenderse algún medicamento; se reduce el desperdicio y se evitan los sobrantes de medicamentos, mejorando así la utilización de los recursos de la Institución.</p>
<p>Objetivo: Aplicar los conocimientos adquiridos sobre información de medicamentos y atención farmacéutica tanto a pacientes como personal de salud.</p>	
<p style="text-align: center;">Actividades</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rotación en el Centro de Información de Medicamentos (CIM) y Programa de Atención Farmacéutica (PAF) para conocimiento de la organización y funcionamiento de estos.

	<ul style="list-style-type: none">• Realización de búsquedas bibliográficas y elaboración de una revisión titulada “Leucovorina en el rescate de la toxicidad por Metotrexate” a propósito de varios casos de intoxicación con Metotrexate presentados en el Hospital México.• Participación en la recepción, registro y aclaración de dudas y/o consultas por parte de profesionales de la Salud del Hospital México u otros centros médicos, así como por parte de la población en general.• Elaboración del informe escrito de una consulta.• Conocimiento y aplicación de las denominaciones comunes internacionales (DCI) utilizadas en información de medicamentos.• Elaboración de material educativo (información activa) sobre terapia anticoagulante con Enoxaparina y Warfarina, interacciones terapia antiretroviral (TARV)-alimento y TARV-medicamento y uso de inhaladores.• Participación en los programas de educación continua tanto del personal farmacéutico como técnico de la farmacia: exposición de charla dirigida al personal farmacéutico sobre la Leucovorina en el rescate de la toxicidad por Metotrexate y Educación a paciente egresado con terapia anticoagulante; exposición de charla dirigida al personal técnico sobre el proceso correcto de acopio y empaque de medicamentos, Farmacovigilancia, uso de inhaladores y generalidades de la Nutrición Parenteral.
--	--

- Participación en ferias y campañas de salud realizadas en el Hospital México brindando atención farmacéutica e información acerca de medicamentos y los diferentes servicios de la Farmacia del centro médico: Expo Salud 2019 (04 de abril 2019) y Campaña de recolección de medicamentos vencidos y/o no utilizables (05 de junio 2019).
- Participación en el reporte y seguimiento de sospechas de reacción adversa y falla terapéutica de medicamentos mediante la plataforma NOTI-FACEDRA.
- Participación en el reporte de medicamentos con falla farmacéutica al Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos.
- Educación y atención farmacéutica a pacientes hospitalizados con Tuberculosis.
- Educación farmacéutica al paciente que recibe quimioterapia.
- Elaboración del mural educativo con motivo del Día Mundial de la Salud.
- Participación en la educación a pacientes y/o cuidadores con respecto a la utilización adecuada de los medicamentos.
- Participación en las consultas farmacéuticas programadas del PAF.
- Conocimiento y aplicación de la Valoración de Factores Predictivos de Adherencia Terapéutica de la CCSS (VFPAT).
- Participación en la resolución de interconsultas de atención farmacéutica a pacientes hospitalizados (principalmente pacientes de la Clínica de VIH).

	<ul style="list-style-type: none"> • Participación en las sesiones clínicas de pacientes ambulatorios de la Clínica VIH. • Realización de Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes del PAF, mediante la metodología DADER utilizada en la CCSS. • Elaboración y aplicación de módulos educativos tanto de medicamentos como de patologías. Se actualizaron los siguientes módulos: Tacrolimus, Micofenolato, Prednisona (Trasplante Renal) e Insulina NPH y Simple. • Elaboración de unidosis y pastilleros para los pacientes que lo requieran. • Elaboración de horarios y carné de medicamentos.
<p>Conclusiones de aprendizaje</p>	<p>La existencia de un CIM es de suma importancia para un hospital, pues resulta ser uno de los recursos que ofrece información basada en evidencia, que permite tanto a los diferentes profesionales de la salud, así como de los pacientes, aclarar y resolver dudas y consultas sobre temas en particular.</p> <p>El trabajo realizado por el profesional farmacéutico tanto en el CIM como en el PAF refleja el alcance que este puede tener a nivel de la población, logrando por medio de sus diferentes funciones ser participe en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes.</p> <p>El farmacéutico hospitalario y todo aquel personal técnico que funja en el Servicio de Farmacia debe mantenerse en constante actualización e informado en temas que sean de su competencia, lo cual se logra mediante el programa de educación continua que se ofrece en el hospital.</p>

Objetivo: Participar en actividades de monitorización farmacoterapéutica tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados.

Actividades

- Rotación por los servicios de Medicina Interna, Infectología, Urgencias, Visita Domiciliar, Neonatología, Obstetricia, Geriátría y Control del Dolor y Cuidados Paliativos.
- Exposición de charlas acerca de tratamientos farmacológicos y monitorización de estos, a diferentes servicios médicos del hospital tales como Urgencias, Neonatología, Obstetricia y Geriátría.
- Visita a la sesión de hospitalizados y pacientes ambulatorios con VIH.
- Visita diaria e integración con el equipo de Soporte Nutricional y conocimiento acerca de las funciones del farmacéutico encargado del programa de nutrición parenteral.
- Conocimiento acerca de conceptos clínicos de soporte nutricional parenteral y enteral: valoración del estado nutricional, componentes básicos de una nutrición balanceada, tipos de nutrición parenteral y sus indicaciones.
- Cálculo de las dosis de macro y micronutrientes en las nutriciones parenterales de neonatos.
- Conocimiento acerca de conceptos básicos en la administración de quimioterapias, prevención y manejo de extravasaciones.
- Cálculo de las dosis de medicamentos antineoplásicos, a partir de los protocolos de tratamiento, para la verificación de las dosis correspondientes de quimioterapia para cada paciente.

	<ul style="list-style-type: none"> • Conocimiento acerca de los conceptos básicos de la disposición de los radiofármacos en el organismo humano. • Conocimiento acerca de las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas de los radiofármacos.
Conclusiones de aprendizaje	El farmacéutico hospitalario es parte del equipo multidisciplinario encargado del manejo y monitorización del tratamiento farmacológico y no farmacológico de los pacientes ambulatorios y hospitalizados.
Objetivo: Adquirir destrezas técnico-científicas para la preparación de formulaciones magistrales, radiofármacos y mezclas de uso intravenoso, con énfasis las preparaciones nutricionales parenterales y citostáticos.	
Actividades	<ul style="list-style-type: none"> • Rotación por los servicios de Soporte Nutricional, Farmacia Oncológica y Radiofarmacia. • Conocimiento acerca de la organización y funcionamiento de un área de preparación de nutriciones parenterales, quimioterapia y radiofármacos. • Realización de cálculos de aportes, osmolaridades y demás datos necesarios para la formulación de una nutrición parenteral acorde a las necesidades de cada paciente. • Conocimiento sobre las interacciones fisicoquímicas que deben evitarse al preparar una nutrición parenteral y control de calidad de esta. • Participación en la preparación y control de la administración de las nutriciones parenterales. • Conocimiento de la estabilidad físico-química de las quimioterapias antes, durante y después de su preparación. • Participación en la preparación de medicamentos antineoplásicos parenterales (quimioterapias

	<p>intravenosas e intratecales) y anticuerpos monoclonales y terapias biológicas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocimiento de los métodos de radiomarcaje de fármacos (procedimientos de marcaje con tecnecio) y factores que afectan la estabilidad de los compuestos marcados. • Conocimiento de los procedimientos seguros de trabajo con medicamentos peligrosos y eliminación de estos. • Elaboración de preparaciones magistrales.
<p>Conclusiones de aprendizaje</p>	<p>Para la preparación de nutriciones parenterales, quimioterapia y radiofármacos se requiere de personal capacitado tanto en materia clínica especializada en cada área, así como en temas relacionados con normas de trabajo que aseguren la calidad y seguridad de las diferentes preparaciones; procurando siempre protección laboral en todos los procesos a realizar.</p>
<p>Objetivo: Emplear técnicas y métodos de investigación para el diagnóstico, análisis y resolución de problemas.</p>	
<p>Actividades</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de una revisión acerca del uso de Leucovorina para el manejo de la toxicidad por altas dosis de Metotrexate para el rescate de varios pacientes hospitalizados por dicha afectación. • Elaboración de una investigación asignada por la farmacéutica coordinadora de la Farmacia de Cirugías y Cuidados Intensivos sobre la medición del tiempo requerido para brindar educación farmacéutica a pacientes que van a ser egresados con terapia anticoagulante.

	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de un trabajo final de investigación (Trabajo Final de Graduación) asignado según las necesidades del Servicio de Farmacia y del Hospital México.
<p>Conclusiones de aprendizaje</p>	<p>Mediante diferentes metodologías de investigación se identifican los problemas y/o necesidades de un servicio en particular (en este caso, el Servicio de Farmacia) que requieren de soluciones o propuestas de mejora.</p> <p>El trabajo final de investigación permite el desarrollo de aptitudes y destrezas fundamentales para un buen desempeño profesional. Además, permite reforzar conceptos sobre metodología de la investigación, estadística, entre otros.</p> <p>El requerimiento de la aprobación del trabajo final de investigación por parte del Comité Ético Científico (CEC) para su realización, me permitió conocer y familiarizarme con el proceso que se debe de seguir y con la documentación necesaria a presentar para poder llevar a cabo estudios o investigación clínica a futuro.</p>

3. Resumen del trabajo de investigación

Análisis del cumplimiento de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica; de acuerdo con el protocolo establecido por el Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) y el Servicio de Ortopedia del Hospital México en el periodo de febrero-marzo del 2019.

Campos Lara L.D ^a, Garro Zamora L.D ^b, Lizano Barrantes C ^c

^a Estudiante de Licenciatura en Farmacia. Universidad de Costa Rica. *lauracampos1094@gmail.com*

^b Farmacéutico. Máster en Gerencia de la Salud. Servicio de Farmacia, Hospital México. Caja Costarricense de Seguro Social. *ldavidgz@gmail.com*

^c Farmacéutica. Máster en Atención Farmacéutica. Centro Nacional de Información de Medicamentos (CIMED®). Docente del Departamento de Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. *catalina.lizano@gmail.com*

Resumen

El objetivo del estudio fue analizar el cumplimiento en la prescripción de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, según el protocolo establecido por el Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) y el Servicio de Ortopedia del Hospital México, en el periodo de febrero a marzo del 2019, con la finalidad de la optimización del uso de antibióticos y la mejora en la calidad de vida del paciente sometido a intervenciones ortopédicas quirúrgicas. Desde la instauración a finales del 2018 de dicho protocolo, no se ha realizado una evaluación del grado de cumplimiento real de estas pautas ni se ha determinado si la tasa de infección de sitio quirúrgico se ha mantenido constante, después de la implementación de este. Debido a lo anterior, resulta útil efectuar un diagnóstico de la situación actual, y llevar a cabo una primera intervención de tipo restrictiva de prescripción de antibióticos. Se realizó un estudio observacional retrospectivo entre el periodo de 01 de febrero y 31 de marzo del presente año, en el

Hospital México. Se caracterizó la profilaxis antibiótica prescrita a pacientes del Servicio de Ortopedia, y posteriormente se analizó el cumplimiento de esta según lo estipulado por el protocolo vigente. La tasa infección de sitio quirúrgico se estimó tomando en cuenta el número de casos con ISQ entre el número total de casos. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital México.

Se incluyeron 110 expedientes clínicos en el estudio. Los agentes antimicrobianos más prescritos fueron Clindamicina (98,18%) seguido de Gentamicina (90,00%). El grado de cumplimiento de la prescripción de la profilaxis antibiótica oscila entre el 89,1%-100% para cada uno de los criterios considerados en el protocolo, a excepción de la dosis y la antibioticoterapia de egreso. La causa más frecuente de falta de cumplimiento al protocolo fue la dosis de Gentamicina (45%). La tasa de infección de sitio quirúrgico (ISQ) fue de 0.05, lo que representada una incidencia del 5 %.

Aproximadamente diez meses después de la implementación de los lineamientos para la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica establecidos entre el PROA y el Servicio de Ortopedia estos resultaron ser efectivos para el control de las infecciones de sitio quirúrgico en el Hospital México; sin embargo, el cumplimiento de algunos de sus criterios como la prescripción adecuada de la dosis debe mejorarse.

La participación del profesional farmacéutico facilita la evaluación del cumplimiento de las pautas establecidas por el grupo PROA, de modo que la calidad de la profilaxis antibiótica sea garantizada en todas las disciplinas quirúrgicas.

Palabras clave: Profilaxis antibiótica, cirugía ortopédica, cumplimiento del PROA, infección del sitio quirúrgico.

4. Anexos

Anexo 1. Trabajo de investigación

Análisis del cumplimiento de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica; de acuerdo con el protocolo establecido por el Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) y el Servicio de Ortopedia del Hospital México en el periodo de febrero-marzo del 2019.

Justificación

En el año 2017, la Organización Mundial de la Salud divulgó un listado de las 12 bacterias que deben considerarse prioritarias para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, esto a raíz de la problemática asociada a la resistencia antimicrobiana, la cual ha sido catalogada por esta misma entidad como un problema de Salud Pública mundial. Esto ha motivado el desarrollo de políticas a nivel internacional y nacional como lo es la implementación de los Programas de Optimización del uso de Antibióticos (PROA) en los centros hospitalarios. A finales del 2018, el grupo PROA, en acuerdo con el Servicio de Infectología y Ortopedia del Hospital México, establecen el protocolo para la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, con el propósito de garantizar el uso correcto de los antibióticos previo a una cirugía; esto sin exponer al paciente al riesgo de contraer una infección del sitio quirúrgico. Lo anterior viene a reemplazar el protocolo para reemplazo articular total (cadera o rodilla) establecido desde los años 80, y que desde entonces no había sido actualizado.

Aparentemente, dicha intervención ha sido acatada por parte de los prescriptores, sin embargo, no se ha realizado una evaluación del grado de cumplimiento real de estas pautas; tampoco se ha determinado si la tasa de infección de sitio quirúrgico se ha mantenido constante después de la implementación de este nuevo protocolo con el esquema determinado de antibióticos, dosis, tiempo de administración y duración de tratamiento propuesto.

Debido a que por parte del grupo del PROA no se cuenta con los recursos necesarios para la realización de un estudio de dicha índole, resulta útil efectuar un

diagnóstico de la situación actual y llevar a cabo una primera intervención de tipo restrictiva de prescripción de antibióticos, de modo que en caso de encontrarse que algún factor del protocolo propuesto no se está cumpliendo, este sirva de precedente para una futura re-evaluación por parte de este equipo interdisciplinario, con el fin de continuar con la optimización del uso de antibióticos y mejorar la calidad de vida del paciente sometido a intervenciones ortopédicas quirúrgicas.

Objetivos

Objetivo general

Analizar el cumplimiento en la prescripción de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, según el protocolo establecido por el Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) y el Servicio de Ortopedia del Hospital México, en el periodo de febrero a marzo del 2019, con la finalidad de la optimización del uso de antibióticos y la mejora en la calidad de vida del paciente sometido a intervenciones ortopédicas quirúrgicas.

Objetivos específicos

1. Caracterizar los agentes antimicrobianos seleccionados como profilaxis antibiótica pre-quirúrgica en el Servicio de Ortopedia.
2. Caracterizar a la población de estudio según características demográficas y clínicas específicas.
3. Identificar los factores que se cumplen o no en la prescripción de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica establecida en el protocolo del Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) y el Servicio de Ortopedia.
4. Determinar la tasa de infecciones de sitio quirúrgico en la población de estudio.

Cuadro I. Operacionalización de variables de la investigación

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Objetivo
Antibiótico	Fármaco de acción antibacteriana o antimicrobiana (que mata o impide la multiplicación de bacterias), ya sea de origen biológico u obtenido por síntesis.	Se recolectará directamente del expediente del paciente (indicación o solicitud a farmacia).	Nombre del medicamento Ejemplo: Gentamicina, Clindamicina	1 y 3
Dosis	Cantidad total de medicamento administrada a un paciente. Puede expresarse como dosis relativa, la cual se define en función de alguna característica del sujeto como el peso corporal (mg/kg) o del área de superficie corporal (mg/m ²).	Se recolectará directamente del expediente del paciente (indicación o solicitud a farmacia).	Miligramos	1 y 3
Frecuencia	Número de veces que se administra el medicamento (antibiótico) en un día.	Se recolectará directamente del expediente del paciente (indicación o solicitud a farmacia).	Horas	1 y 3
Duración de tratamiento profiláctico antibiótico	Período posterior al procedimiento quirúrgico en el que se administre o aplique el antibiótico.	Se recolectará directamente del expediente del paciente (indicación o solicitud a farmacia).	Horas	1 y 3
Intervalo de administración recomendado previo a la cirugía	Período previo al procedimiento quirúrgico en el que se administre o aplique el antibiótico.	Se recolectará directamente del expediente del paciente (indicación a enfermería)	Minutos u horas	1 y 3
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Se recolectará directamente del expediente del paciente (datos personales).	Años	2

Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Se recolectará directamente del expediente del paciente (datos personales).	Se clasifica como masculino (1) o femenino (2)	2
Peso	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona.	Se recolectará directamente del expediente del paciente (historia clínica, notas de enfermería o signos vitales).	Kilogramos	2
Procedimiento quirúrgico ortopédico	Operaciones realizadas por un médico cirujano para solucionar cualquier afectación, trastorno o enfermedad ortopédica que padezca el paciente.	Se recolectará directamente del expediente del paciente (historia clínica, notas de SOP).	Nombre de la cirugía Ejemplo: cirugía de reemplazo de cadera o rodilla	2
Alergia medicamentosa	Conjunto de síntomas que desarrolla el organismo, como parte de una respuesta inmunitaria (reacción alérgica) a un medicamento.	Se recolectará directamente del expediente del paciente (historia clínica, notas de enfermería o alergias y reacciones adversas).	Síntomas Ejemplo: sarpullido, comezón, inflamación o lesión en un tejido.	2
Hisopado nasal	Examen que incluye toma de muestra nasal para su posterior cultivo en medios selectivos para la identificación de la bacteria <i>S. aureus</i> .	Se recolectará directamente del sistema informativo Labcore de la CCSS.	Se clasifica como positivo o negativo por <i>S. aureus</i> .	2
Tasa de infección de sitio quirúrgico	Presencia de infección relacionada con el procedimiento quirúrgico que se origina cerca de la incisión quirúrgica dentro de los primeros 30 días post-operatorios.	Se recolectará directamente del expediente del paciente (perfil clínico).	Se clasifica como infección: si o no	4

Marco teórico

Antibióticos y resistencia antimicrobiana

Los antibióticos se definen como aquellas sustancias químicas producidas por un microorganismo, que desarrollan una actividad antimicrobiana. Su origen puede ser natural o biológico, siendo estos los que se obtienen de cultivos de microorganismos que pueden ser hongos o bacterias; o bien puede ser de origen semisintético, los cuales se obtienen a partir del núcleo básico de un agente obtenido de forma natural, modificando algunas de sus características químicas, para mejorar sus propiedades (aumentar su actividad, ampliar su espectro de acción, facilitar su administración o disminuir los efectos indeseables). Por su parte, el término de antimicrobiano incluye los compuestos obtenidos de forma natural o biosintética, así como los producidos a nivel de laboratorio. Un agente antimicrobiano se caracteriza por poseer actividad antimicrobiana y desarrollarla a bajas concentraciones, así como ser tolerado por el huésped. (Paredes & Roca, 2004) (Lee & Burgess, 2017)

Los antimicrobianos, o los antibióticos, tienen como objetivo principal la prevención y el tratamiento de infecciones de origen bacteriano, sin embargo, su uso en los últimos años se ha visto limitado debido a la pérdida de eficacia tras su utilización indebida, tanto en humanos como en animales. Lo anterior hace referencia a la resistencia antimicrobiana, la cual, aunque se considera un fenómeno natural, ha generado un aumento de las cifras de infecciones difíciles de tratar, hecho considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema de Salud Pública mundial. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2018)

La resistencia antimicrobiana ocurre cuando las bacterias causantes de las infecciones modifican sus características en respuesta al uso de los antibióticos. Existen microorganismos que no son afectados por ningún antibiótico, ya sea porque carecen del sitio de acción del fármaco, o bien porque son inaccesibles. Esta situación se define diciendo que la bacteria es insensible o presenta resistencia natural. Por otro lado, existen otros agentes que son sensibles al antibiótico, pero que, bajo determinadas situaciones, se aíslan variantes que no lo son y que crecen en presencia del antibiótico, lo cual se ha

denominado como resistencia adquirida. (Paredes & Roca, 2004) (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2010) (Fariña, 2016) (Serra, 2017)

La resistencia a los antibióticos tiene la capacidad de cambiar los sistemas de atención médica tal como se conocen, pues, por ejemplo, la propagación de bacterias multidrogoresistentes (MDR), incrementa aún más el riesgo de desarrollo de infecciones nosocomiales, las cuales se definen como aquellas infecciones contraídas durante la estancia hospitalaria de un paciente sin afección previa o agregada, o bien aquellas contraídas en el hospital, pero manifestadas posterior al alta médica. Lo anterior promueve la diseminación de gérmenes difíciles de tratar, limitando las alternativas de tratamiento, e impactando de manera significativa los sistemas de salud debido al posible aumento de la estancia hospitalaria y los costos asociados a esta; incrementando a su vez la morbilidad y mortalidad (Pisonero-Socias et al., 2014) (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2018) (Solís et al., 2017). Por consiguiente, en la 71ª Asamblea General de las Naciones Unidas, se realizó una declaración que señala a la resistencia antimicrobiana como una amenaza al cumplimiento de las metas de la Agenda 2030 sobre desarrollo sostenible. (Camou, 2017) (Serra, 2017)

Según otros datos como los estimados por los Centros de Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), las bacterias resistentes a los antibióticos causan más de 2 millones de enfermedades y 23,000 muertes por año en los Estados Unidos. Similar a esto, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades, menciona que las bacterias MDR causan más de 25,000 muertes y € 1.5 mil millones en gastos de salud por año en Europa (Morehead & Scarbrough, 2018). En el Reino Unido, se proyecta que el costo anual de la resistencia a los medicamentos será de \$ 100 mil millones en todo el mundo para el 2050, con un número de muertos de hasta 10 millones por año, frente a 8.2 millones que lo harán por cáncer, convirtiéndose en la principal causa de defunción. (Camou, 2017)

De ahí que el problema es reconocido globalmente como multifactorial, aunque el uso excesivo y/o inadecuado (en cuanto a elección, dosis, y adherencia del paciente) de los antibióticos es lo que más contribuye a la aparición de resistencia. Se ha estimado que hasta en el 50 % de las prescripciones médicas se utiliza el antibiótico inadecuado (Pisonero-Socias et al., 2014). Para 2015, aproximadamente 269 millones de recetas de

antibióticos fueron dispensadas y se estima que el 30% de los antibióticos utilizados en los hospitales de Estados Unidos son innecesarios o fueron prescritos incorrectamente. Siguiendo en esta línea, la tasa de uso de antibióticos en estos centros se mantuvo estable del 2006 al 2012, mas, para los antibióticos de amplio espectro, aumentó en un 40% para carbapenémicos y en un 30% para vancomicina. (Morehead & Scarbrough, 2018)

En el 2017 la OMS divulgó un listado de las 12 bacterias que deben considerarse prioritarias para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, esto debido a las pocas opciones disponibles, entre ellas se incluye:

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Enterobacteriáceas como *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia*, y *Proteus*
- *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR), con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina
- *Helicobacter pylori* resistente a la claritromicina
- *Campylobacter spp.*, *Shigella spp.* y *Salmonellae* resistente a fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas y a fluoroquinolonas
- *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina
- *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina (Ángel & Valdés, 2017).

En el caso específico de Costa Rica, se han reportado casos de microorganismos MDR no sólo a nivel hospitalario, sino también a nivel de la comunidad. Dentro de las bacterias involucradas, se han realizado aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. (“Oficialización y declaratoria de interés público y nacional del ‘ Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos . Costa Rica 2018-2025 ’ Alcance No . 1 a la Gaceta No. 3 4 de enero de 2019,” 2019).

Programas de Optimización de Antibióticos (PROA)

El concepto de los *Antimicrobial Stewardship Programs* (en español conocidos como PROA) fue introducido desde los años 70. Con el paso del tiempo, la implementación de este tipo de programas en centros de salud ha sido una de las principales recomendaciones dadas por los diferentes entes en materia de salud para aminorar el problema de la resistencia a dichos agentes terapéuticos (Rice, 2018). Los PROA han sido definidos en un consenso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), la Sociedad para la Epidemiología de la Atención Médica de América (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (PIDS) como "intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de los antibióticos, al promover la selección del régimen óptimo de estos, incluyendo la dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración" (Barlam et al., 2016, p.51). Estas y otras organizaciones en Estados Unidos, se han encargado de desarrollar guías para la implementación de este tipo de programas a nivel hospitalario, y se han realizado numerosos estudios para evaluar el cumplimiento de estos. (Skodvin, Aase, Charani, Holmes & Smith, 2015)

Según la Asociación Panamericana de Infectología (API), un Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA), es "el conjunto de acciones enfocadas al uso seguro de antimicrobianos, incorporando conceptos como indicación correcta, dosis correcta, vía de administración y duración correcta" (Villegas, Esparza & Zurita, 2016, p.8). En Latinoamérica, en el año 2016, este ente desarrolló la "Guía para la Implementación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario", bajo la cual se busca optimizar los resultados clínicos, minimizar la frecuencia de los efectos adversos o no deseados relacionados con el uso inadecuado de estos agentes y prevenir o retrasar la aparición y propagación de la resistencia antimicrobiana; mejorando las tasas de susceptibilidad a antibióticos específicos, de modo que se mejore la utilización de los recursos, conllevando a una reducción significativa en los costos. (Villegas, Esparza & Zurita, 2016).

El PROA tiene como objetivos básicos: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de

antimicrobianos (incluyendo la aparición y propagación de resistencias) y garantizar la utilización de tratamientos costo-eficaces. Basado en esto, se deben definir indicadores medibles que permitan evaluar el grado de alcance de dichos objetivos. (Villegas, Esparza & Zurita, 2016)

Ahora bien, la implementación de un PROA a nivel institucional incluye el desarrollo de una serie de estrategias para el uso apropiado de antibióticos, dentro de las cuales se encuentra la conformación y nombramiento de un equipo integrado, al menos, por especialistas en áreas tales como epidemiología, enfermedades infecciosas, farmacia hospitalaria y microbiología, considerando la inclusión de especialistas en medicina intensiva, cirugía, pediatría y medicina preventiva. Este equipo multidisciplinario, debe establecer como parte de sus funciones el diseño del PROA adaptado al centro, incluyendo las pautas basadas en evidencia para la prescripción de antimicrobianos, institucionalización del programa, difusión a todos los profesionales implicados del centro (educación y formación), y seguimiento del mismo, mediante evaluaciones de calidad de prescripción de antimicrobianos que permitan identificar áreas de intervención o el impacto de las mismas, al menos en unidades o situaciones específicas seleccionadas, basándose en datos de consumo, resistencia o datos clínicos. (Villegas, Esparza & Zurita, 2016) (Public Health England, 2015) (Storey, Pate, Nguyen & Chang, 2012)

PROA en Costa Rica

En el 2015, la Asamblea Mundial de la Salud, aprobó un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, cuyo objetivo es “asegurar la optimización del uso de antimicrobianos y la sensibilización y conocimientos en materia de resistencia a estos, reforzando la vigilancia y la investigación” (OMS, 2018).

Respecto a este último aspecto, en Costa Rica se ha trabajado como parte de programas a nivel internacional, tales como la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, en la cual se cuenta con la participación de diferentes colaboradores tanto de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) como del Ministerio de Salud Pública y del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA). (OPS, 2010)

A inicio del presente año, se oficializó el Decreto 41385-S, el cual establece la declaratoria de interés público y nacional del “Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos 2018-2025”, el cual fue realizado por la Comisión Nacional de Lucha contra la Resistencia Antimicrobiana. El objetivo principal de este consiste en vigilar, reducir y controlar la resistencia a los antimicrobianos que abarque salud humana, animal y vegetal; de modo que, en la medida de lo posible, se asegure la capacidad de tratar y prevenir enfermedades infecciosas mediante el uso racional y responsable de medicamentos eficaces, seguros, accesibles y asequibles. (“Oficialización y declaratoria de interés público y nacional del ‘ Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos . Costa Rica 2018-2025 ’ Alcance No . 1 a la Gaceta No . 3 4 de enero de 2019,” 2019).

Como parte de las intervenciones estratégicas que se promueven en dicho decreto, se encuentra la creación de una normativa nacional para el uso óptimo de los antimicrobianos, en la cual se incluyan guías de práctica clínica para el manejo y seguimiento de las patologías infecciosas más frecuentes. Además, se menciona la implementación de programas interdisciplinarios para la optimización del uso de los antimicrobianos (PROA), lo cual refleja la utilidad e importancia de los estos. Asimismo, en el contexto de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, también se señala el control del uso profiláctico de antimicrobianos mediante la identificación de situaciones clínicas en las que se requiera profilaxis de este tipo, propiciando la redacción de guías y protocolos de administración de la profilaxis, como por ejemplo el protocolo de profilaxis antibiótica pre-quirúrgica establecido por el PROA del Hospital México, y que es de interés en esta investigación. (“Oficialización y declaratoria de interés público y nacional del ‘ Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos . Costa Rica 2018-2025 ’ Alcance No . 1 a la Gaceta No . 3 4 de enero de 2019,” 2019)

Ahora bien, en lo que respecta a los Programas de Optimización del uso de Antibióticos en Costa Rica, el primero que fue documentado en nuestro país, fue iniciado en el año 2015 en el Hospital Clínica Bíblica; convirtiéndose en el primer centro de salud en contar con este tipo de intervenciones (Dr. Luis David Garro Zamora, comunicación personal). A nivel público, en el año 2002 se implementa el Programa de Vigilancia, Prevención, Control y Manejo de las Infecciones Intrahospitalarias, por parte de la CCSS,

mediante el cual, en conjunto con la reciente implementación de los PROA en hospitales nacionales tales como el Hospital San Juan de Dios y Hospital México, se han realizado intervenciones para la prevención de la resistencia antimicrobiana y optimización del manejo de antibióticos. (Caja Costarricense de Seguro Social [CCSS], 2018)

Protocolo para el Manejo de Profilaxis Antibiótica en el Servicio de Ortopedia del Hospital México

Como se mencionó anteriormente, una de las estrategias o intervenciones para la optimización del uso de antibióticos, en pro de la reducción de la resistencia antimicrobiana es la creación de protocolos sobre la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, la cual se basa en la administración de agentes antimicrobianos para prevenir la infección de sitio quirúrgico (Solís et al., 2017). El objetivo principal de esta es obtener un nivel plasmático elevado de un antibiótico activo contra los microorganismos potencialmente contaminantes durante la cirugía y en las horas posteriores al cierre de la incisión. (del-Moral et al., 2017)

En el año 2018, en el Hospital México, el grupo PROA del centro médico en conjunto con diferentes servicios, tales como Infectología, Farmacia, Microbiología, Enfermería y Epidemiología, se encargó de instaurar estrategias de acción referentes a la optimización del uso de antimicrobianos, como por ejemplo el Protocolo de Profilaxis Antibiótica Pre-quirúrgica para Intervenciones en el Servicio de Ortopedia, el cual tiene como objetivo: “garantizar que todos aquellos pacientes que sean sometidos a una cirugía de carácter ortopédico, que requieren antibióticos previo a la cirugía, reciban la antibioterapia correcta, así como la dosis y duración recomendada (incluyendo re-dosificación intra-operatoria de ser necesario)” (Programa de Optimización de Antibióticos-Hospital México, 2018, p.2), y el cual fue aprobado por el Comité de Infecciones Nosocomiales, y el servicio de Ortopedia e Infectología.

Los lineamientos clínicos y operativos de dicho protocolo establecen los antibióticos de elección, seleccionados con base en datos epidemiológicos del Hospital México del año 2017 al 2018. La combinación prequirúrgica recomendada dependerá del tipo de

procedimiento quirúrgico y del resultado de la prueba de hisopado nasal *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR), ya sea positivo o negativo.

En el siguiente cuadro se describe la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica a utilizar:

Cuadro II. Profilaxis antibiótica pre-quirúrgica de elección para procedimientos del Servicio de Ortopedia.

Procedimiento quirúrgico	Hisopado nasal positivo por SAMR	Hisopado nasal negativo por SAMR
Instrumentación de columna	1. Interconsulta a Infectología. 2. Vancomicina: 2 g IV 2 h antes de la cirugía, y luego 1 g IV cada 8 h por 24 h. + Gentamicina: 5 mg/kg IV dosis única en el día de la cirugía (máximo 480 mg)*	Clindamicina: 600 mg IV pre-quirúrgico (mínimo 1 h antes del procedimiento), y luego cada 6 h IV por 24 h. + Gentamicina: 5 mg/kg IV dosis única en el día de la cirugía (máximo 480 mg).*
Cirugía de reemplazo de cadera y rodilla		
Artroscopias con inserción de cualquier implante		
Cirugía de tumor con instrumentación		
Procedimiento quirúrgico	Antibióticos de elección**	En caso de reacción adversa
Cirugía de osteosíntesis por fractura de cadera	Clindamicina: 600 mg IV pre-quirúrgico (mínimo 1h antes del procedimiento), y luego cada 6 h IV por 24 h. + Gentamicina: 5 mg/kg IV dosis única en el día de la cirugía (máximo 480 mg)*	Interconsulta a Infectología
Laminectomía		
Fijaciones internas con reducciones cerradas o abiertas en rodilla, mano o pie		
Cirugía de tumor sin instrumentación		
Cirugía de amputación		
Cirugía de reconstrucción de tejidos y lavado quirúrgico sin fractura**		
Procedimientos de rodilla mano o pie que NO impliquen instrumentación o implementación de dispositivos foráneos	No se requiere profilaxis antibiótica	
Artroscopias sin inserción de implante		

*Independiente de la función renal del paciente. Evitar uso de AINES.

**La dosis de Gentamicina se basa en el peso real del paciente, a menos que se considere obeso (peso actual del paciente >30% del peso ideal. En este caso, se debe utilizar la siguiente fórmula:
$$\text{Peso Corporal Ajustado (kg)} = \text{Peso ideal} + 0.4 (\text{Peso actual} \times \text{Peso ideal})$$

Según lo anterior, la administración adecuada de antibióticos en el período prequirúrgico reduce significativamente la incidencia de infecciones del sitio quirúrgico, resultando de gran importancia a nivel institucional el cumplimiento de la misma.

Infección de Sitio Quirúrgico (ISQ) y profilaxis antimicrobiana

Las ISQ se definen como aquellas relacionadas con un procedimiento quirúrgico, y que se originan cerca de la incisión quirúrgica dentro de los primeros 30 días a partir de la cirugía o en el periodo de un año (en caso de implantes) (Solís et al., 2017). Se estima que las ISQ, después de las infecciones respiratorias, resultan ser las más frecuentes en cuanto a las infecciones nosocomiales o asociadas al cuidado de la salud en los pacientes hospitalizados; representando el 20% de todas ellas (Asensio, 2014). En España, la Red de Vigilancia Nacional de Incidencia de infección, Indicadores clínicos de infección y Mejora continua de la calidad, estima que la incidencia acumulada de infección global en el caso de la cirugía ortopédica y traumatológica es del 1-5%, y según del-Moral et al. (2017), dichas infecciones son las más frecuentes en los pacientes quirúrgicos, asociándose a una tasa de mortalidad del 3%.

Es así como, entonces, la incidencia en la mayor mortalidad de las ISQ, no sólo disminuye la calidad de vida de los pacientes (por aumento del riesgo y gravedad de estas), sino que también implica un incremento en los costos sanitarios, debido principalmente a la prolongada estancia hospitalaria; por lo que resulta necesario apuntar al control de las mismas, utilizando diferentes medidas dentro de las que se encuentra la profilaxis antibiótica. (Solís et al., 2014) (del-Moral et al., 2017)

En el caso de los procedimientos ortopédicos, la ISQ es una de las complicaciones más costosas debido a reingresos hospitalarios, hospitalización prolongada, necesidad de procedimientos adicionales, y aumentos significativos en los costos directos de la atención sanitaria (p. ej., terapia antimicrobiana prolongada). (Bratzler et al., 2013)

La elección y administración oportuna de los antibióticos pre-quirúrgicos son consecuentes con las acciones que promueven el uso racional y óptimo de antibióticos. Lo anterior previene infecciones de sitio dicha índole y disminuye la morbilidad-mortalidad por complicaciones infecciosas, reduce la duración y el costo de las necesidades de atención médica del paciente, y minimiza las consecuencias adversas para la flora microbiana del paciente o la institución (por ejemplo, EDA por *Clostridium difficile*). (Asín, Rodríguez & Isla, 2015) (OMS, 2018)

Antecedentes

A nivel internacional, numerosos estudios han demostrado la reducción en el número de infecciones asociadas al sitio o localización quirúrgica, tras la implementación y cumplimiento de PROA a nivel hospitalario. (Pisonero-Socias et al., 2014)

En Países Bajos, se evaluó la voluntad de adherencia a las pautas de profilaxis quirúrgica establecidas en diferentes hospitales; dando esta buenos resultados y demostrando la importancia no sólo de evaluar el contenido de las directrices terapéuticas establecidas, sino también de prestar atención en el grado de adopción de estas, de modo que se evite el fracaso de estas como medio para mejorar la calidad de vida del paciente (van Kasteren, Kullberg, de Boer, Mintjes-de Groot & Gyssens, 2003). Lo anterior también se evidenció en un estudio realizado en Australia, donde se evaluó las ventajas del cumplimiento de la profilaxis antibiótica en una población de pacientes que se habían sometido a una artroplastia de cadera o rodilla en tres hospitales de la región, a lo largo de un año y medio. Se encontró que las tasas de ISQ relacionadas con la artroplastia fueron comparables con las tasas reportadas previamente en la literatura (1-5%). Los investigadores notaron que en aquellos pacientes donde no se cumplían con una o más recomendaciones de las guías terapéuticas australianas, se tenía un riesgo casi tres veces mayor de ISQ, por lo que el cumplimiento de estas representaría una mejora. (Chandrananth, Rabinovich, Karahalios, Guy & Tran, 2016).

Según Garrote et al. (2018) en un estudio realizado en España, la incidencia global de ISQ fue del 4%, cuando se administró en el 99% de los casos la profilaxis antibiótica, con una adecuación al protocolo del 74%. No obstante, en dicha investigación no se logró

demostrar la asociación entre el cumplimiento de la profilaxis y la incidencia de infección en artroplastia de cadera. Un estudio similar fue realizado en Malta, donde se llevó a cabo una auditoría durante 4 semanas, de procedimientos electivos y de emergencia del servicio de Cirugía General llevados a cabo en el principal hospital de este país. Los resultados arrojaron que la adherencia a las guías locales, en cuanto a la selección correcta de antibióticos, la dosis, la administración, el tiempo y la duración de los mismos, fue de sólo el 9,3%; y cuya profilaxis antibiótica pre-operatoria se consideró una de las medidas más efectivas para prevenir las ISQ. (Bonello & Stafrace, 2016)

Por otro lado, en el continente asiático también se han publicado diversos estudios con el mismo objetivo de evaluar la tasa de cumplimiento de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica. En Qatar, en un hospital general, se logró demostrar que el cumplimiento de la selección de antibióticos, con respecto a las pautas de enfermedades infecciosas del centro médico, fue del 68,5%, mientras que la tasa de cumplimiento de la duración de los antibióticos con las pautas del hospital fue del 40,7%. De igual manera, en Tokio se encontró que la tasa de adherencia para la selección de antibióticos fue de un 53 a un 84%, mientras que la adherencia para la duración de los antibióticos fue de un 38 a un 68%. Tras los resultados de ambos estudios, los autores mantienen como conclusión que la falta de adherencia a las pautas establecidas sigue siendo la posible causa de la prevención ineficaz de ISQ, y de la aparición de cepas resistentes de bacterias dentro de los centros médicos. (Abdel-Ariz et al., 2013)

En Sudáfrica un estudio relevó la importancia de implementar intervenciones asociadas a una correcta profilaxis antibiótica en los pacientes quirúrgicos, pues se demostró una mejora en los resultados clínicos tras esta. Parte de las conclusiones de los autores es que este tipo de intervenciones pueden llegar a ser exitosas en el mejoramiento quirúrgico en una gran variedad de centros, pues se ha visto que se han logrado llevar a cabo en países de bajos recursos; por lo que cualquier hospital urbano, rural o pequeño, independientemente de la falta de capital y experiencia, podría trabajar en aras de dicho mejoramiento, aunque se sabe que es esencial que se cuente con el apoyo y compromiso por parte de todos los sectores (gubernamental, hospitalario y clínico). (Brink, Messina, Feldman, Richards & van den Bergh, 2017).

Finalmente, en Costa Rica, en los servicios de Cirugía y Ginecología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, se realizó un estudio para evaluar las indicaciones y el uso de la profilaxis antibiótica en pacientes programados para cirugía electiva limpia y limpia-contaminada, determinando a su vez la incidencia de infección nosocomial de la herida quirúrgica, y su relación con el uso incorrecto de la profilaxis. Los resultados obtenidos mostraron un alto porcentaje de profilaxis incorrecta, asociando esto a que la tasa de ISQ reportada fue mayor que los estándares ideales aceptados para este tipo de cirugías. (Solano et al., 1998)

En el Hospital México, no se han realizado investigaciones para la verificación del cumplimiento del Protocolo de Profilaxis Antibiótica Pre-quirúrgica para Intervenciones del Servicio de Ortopedia, ni su asociación con la tasa de infección en el sitio quirúrgico, por lo que el presente estudio puede sentar un precedente con respecto al tema y servir de base para futuras investigaciones e intervenciones del PROA.

Metodología

Se realizó un estudio de carácter observacional retrospectivo, cuya población de estudio fueron los expedientes clínicos de aquellos pacientes hospitalizados del 01 de febrero al 31 de marzo del 2019 por el Servicio de Ortopedia del Hospital México, sometidos a un procedimiento quirúrgico ortopédico, y a quienes se le haya administrado una profilaxis antibiótica previo a dicha intervención. La cantidad de camas correspondientes a dicho servicio es de 30, y se distribuyen en los cubículos del 12 al 19 y en el 22 del servicio de Cirugía 6 del centro médico.

Debido a la naturaleza del estudio a realizar, se trabajó con la totalidad de la población, lo que significa que la muestra total de expedientes clínicos a considerar se determinó a lo largo del estudio, al recolectar la información de aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente por el Servicio de Ortopedia del Hospital México a quienes se les aplicó la profilaxis antibiótica, según el protocolo establecido por el PROA, durante los meses de febrero a marzo del 2019. Este periodo de estudio se definió a conveniencia por disponibilidad del investigador principal para proceder con la recolección de datos.

Se tomaron en cuenta sólo aquellos expedientes de pacientes que se encontraron completos y disponibles en la plataforma de Expediente Único Digital (EDUS) y/o expediente de pacientes cuya intervención quirúrgica se clasificara dentro de los procedimientos quirúrgicos establecidos en el protocolo del PROA. No se realizó distinción en cuanto a edad, sexo, etnia, inclinación sexual u otra condición.

La selección de los expedientes clínicos de pacientes se llevó a cabo mediante el censo diario emitido por el Sistema Integrado de Cirugía (SICIR), el cual incluye las camas correspondientes a los pacientes que forman parte del servicio de Ortopedia (estas fueron identificadas previamente a partir de la distribución de camas dada por el departamento de Bioestadística del centro médico). Una vez identificados los expedientes, se accedió a estos por medio de la plataforma de Expedientes Digitales Únicos en Salud (EDUS) de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), de modo que se determinó si el paciente correspondiente fue o no intervenido quirúrgicamente, y si recibió profilaxis antibiótica pre-quirúrgica. Posteriormente, se procedió a la recolección de datos, registrando e ingresando estos mediante códigos alfanuméricos asociados a las siglas del nombre asegurado y los tres últimos dígitos del número de cédula de este. Las fuentes de información en el expediente clínico fueron las historias clínicas, las notas de enfermería y las solicitudes a farmacia.

Cabe destacar que para la recolección de datos se diseñó una hoja específica de recolección de datos y una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel[®], la cual se mantuvo guardada en un equipo de cómputo asignado para tal fin, resguardado con una clave alfanumérica para su ingreso, sin acceso en línea y ubicado en un sitio fijo protegido por medios físicos (casa de habitación del investigador principal), asegurando que el acceso sólo fuera por parte de los investigadores. El instrumento recolectó la siguiente información: edad, sexo, peso, presencia o no de alergia medicamentosa, tipo de procedimiento quirúrgico, resultado de hisopado nasal por *S. aureus* (cuando se trate de pacientes con cirugía electiva al momento del ingreso), profilaxis antibiótica utilizada (nombre del o de los antibióticos, dosis, tiempo de administración, frecuencia y duración), presencia o no de ISQ a los 30 días posterior al procedimiento quirúrgico según criterios CDC, así como prescripción de antibiótico de egreso.

En el caso del resultado del hisopado nasal por *S. aureus*, este se obtuvo consultando el sistema informático Labcore, mediante el cual se reporta todo tipo de prueba, estudio o examen de laboratorio clínico realizados a los pacientes de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Además, en algunos de los casos para la confirmación de la información recolectada acerca de la profilaxis antibiótica prequirúrgica, o bien la antibioticoterapia al egreso del paciente, se utilizó el Sistema Integrado de Farmacias (SIFA), el cual muestra los respectivos despachos de medicamentos de cualquier paciente hospitalizado en el Hospital México.

Ahora bien, para cumplir lo establecido en el objetivo general, los objetivos específicos se trabajó de acuerdo con lo planteado en el cuadro III.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables cualitativas se describieron con su distribución de frecuencias absolutas y relativas (número y porcentajes). Las variables cuantitativas se describieron con su media y desviación estándar (DE).

En el caso del estudio, no se tuvieron grupos de comparación.

Cuadro III. Desarrollo de objetivos específicos.

Objetivo Específico	Variable	Fuente	Tipo de Variable
Caracterizar los agentes antimicrobianos seleccionados como profilaxis antibiótica prequirúrgica en el Servicio de Ortopedia.	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre, dosis, frecuencia, tiempo o intervalo de administración previo a la cirugía y duración de la cobertura post-cirugía del o de los antibióticos prescritos. • Prescripción o no de antibioterapia al egreso del paciente, en función de si se trató de una cirugía contaminada con exposición ósea (con o sin fractura), o si existió fractura expuesta o exposición ósea sin fractura. 	EDUS, Sistema Integrado de Farmacias (SIFA)	Cualitativa

Caracterizar a la población de estudio según características demográficas y clínicas específicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Edad, género, peso, alergias medicamentosas, resultado de la prueba de hisopado nasal por <i>S. aureus</i> meticilino resistente (cuando se trate de pacientes con cirugía electiva al momento del ingreso) y el tipo de procedimiento quirúrgico a realizar. 	EDUS, Labcore	Cualitativa, Cuantitativa
Identificar los factores que se cumplen o no en la prescripción de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica establecida en el protocolo del Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) y el Servicio de Ortopedia	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de cumplimiento (según lo establecido en el protocolo del PROA) de: <ul style="list-style-type: none"> ○ Elección de antibióticos. ○ Dosis. ○ Frecuencia. ○ Tiempo o intervalo de administración previo a la cirugía. ○ Duración de la cobertura post-cirugía. ○ Prescripción de antibioticoterapia al egreso. 	EDUS, SIFA y protocolo del PROA y Servicio de Ortopedia	Cualitativa
Determinar la tasa de infecciones de sitio quirúrgico en la población de estudio	$\frac{\text{número de pacientes con ISQ}}{\text{total de pacientes incluidos en el estudio}}$	EDUS	Cuantitativa

Por otro lado, en cuanto a la evaluación de riesgo/beneficio de la investigación, tal y como se mencionó, la información utilizada en el estudio se obtuvo a partir de los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de tipo ortopédica y a quienes se les administró una profilaxis antibiótica previa a dicho procedimiento; de manera que aquellos pacientes que fueron tomados en cuenta para la investigación, no tuvieron contacto alguno con los investigadores, y no estuvieron expuestos a un riesgo potencial. Aunado a esto, no se llevó a cabo ningún tipo de procedimiento en los sujetos de estudio que involucrara el uso de drogas o dispositivos,

pues se trató de información almacenada en los expedientes clínicos, sin necesidad de realizar encuestas o entrevistas, pruebas de laboratorio o exploración física de los mismos.

En relación con lo anterior, el único riesgo existente fue la pérdida de confidencialidad; sin embargo, esto fue evitado al asociar un código alfanumérico en lugar de los datos personales del paciente, adicional al resguardo de la misma en un equipo de cómputo restringido por una contraseña de ingreso.

Asimismo, el sujeto de estudio no recibió beneficio directo a partir del presente estudio, dada la naturaleza de este, pues fue observacional y se basó únicamente en la recolección de datos. Por otro lado, en cuanto al beneficio social de dicha investigación, se espera que los resultados beneficien a la Caja Costarricense de Seguro Social, específicamente al Hospital México, pues con el análisis y evaluación del cumplimiento de protocolos de profilaxis antibiótica previa a los procedimientos quirúrgicos, se pretende proponer oportunidades de mejora y posibles modificaciones en aras de optimizar el uso de los antibióticos a nivel hospitalario.

Por último, cabe destacar que dicha investigación cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico (CEC) del Hospital México para su realización, y estará abierta a auditorías tanto por parte de los tutores del proyecto de investigación (tutor clínico y académico), como por los integrantes del CEC; lo anterior con el fin de certificar la integridad y veracidad de los datos. El CEC es el único ente autorizado para realizar monitoreo y auditorías del presente estudio, en caso de que así lo requiera.

Resultados

En el estudio se recolectó un total de 167 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el Servicio de Ortopedia del 01 de febrero al 31 de marzo del 2019, de los cuales 110 se incluyeron en el estudio, pues correspondían a pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de tipo ortopédica durante el período de estudio, y que además cumplieron con los demás criterios de inclusión. Los 50 restantes fueron excluidos del estudio según los criterios establecidos para tal fin, como en el caso de

aquellos pacientes en los que la intervención quirúrgica no se realizó durante el periodo de estudio, aquellos cuya cirugía no era exclusivamente de tipo ortopédica y condición de embarazo que se reportó en uno de los casos.

En cuanto a las características demográficas, se obtuvo que 54 fueron hombres (49,1%) y 56 mujeres (50,9%). La edad media fue de 58,2 años para la población de estudio general (DE = 20,2); siendo 48,5 años para los hombres (DE = 20,7) y 67,5 años para las mujeres (DE = 20,8). Con respecto al peso, se obtuvo que el promedio fue de 71,3 kg (DE = 14,2); este dato se obtuvo promediando 99 de los 110 datos recolectados en los expedientes clínicos, pues en 11 de estos no se reportaba el peso del paciente (cuadro IV).

Cuadro IV. Características demográficas de la población de estudio.

Característica demográfica		Frecuencia absoluta	Porcentaje
Género	Masculino	54	49,1 %
	Femenino	56	50,9%
		Promedio	Desviación estándar
Edad (años)	Masculino	48,5	20,7
	Femenino	67,5	20,8
Peso (kg)		71,3	14,2

En lo que respecta a las características clínicas, tales como presencia de alergia medicamentosa, tipo de procedimiento quirúrgico ortopédico y resultado del hisopado nasal por *S. aureus*, se obtuvo que, en el caso de la primera, sólo 7 de los 110 expedientes clínicos consultados (6%) reportaron la presencia de alergia a alguno de los siguientes medicamentos: tramadol y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), penicilina y cefalexina (cuadro V). En ninguno de los casos se presentó alergia a los antibióticos establecidos en el protocolo de estudio.

Cuadro V. Presencia de alergia medicamentosa en la población de estudio.

Alergia medicamentosa	Frecuencia	Porcentaje
Tramadol	2	1,7 %
Antiinflamatorio No Esteroideos (AINES)	2	1,7 %
Tramadol y AINES	1	0,9 %
Penicilina	1	0,9 %
Cefalexina	1	0,9 %
Total	6	6,1 %

Ahora bien, el tipo de procedimiento quirúrgico que se realizó mayoritariamente fue la fijación interna con reducción abierta o cerrada en rodilla, mano o pie (46%), seguido por cirugía de reemplazo de cadera o rodilla (25%) y por cirugía de instrumentación de columna (14%) (gráfico 1).

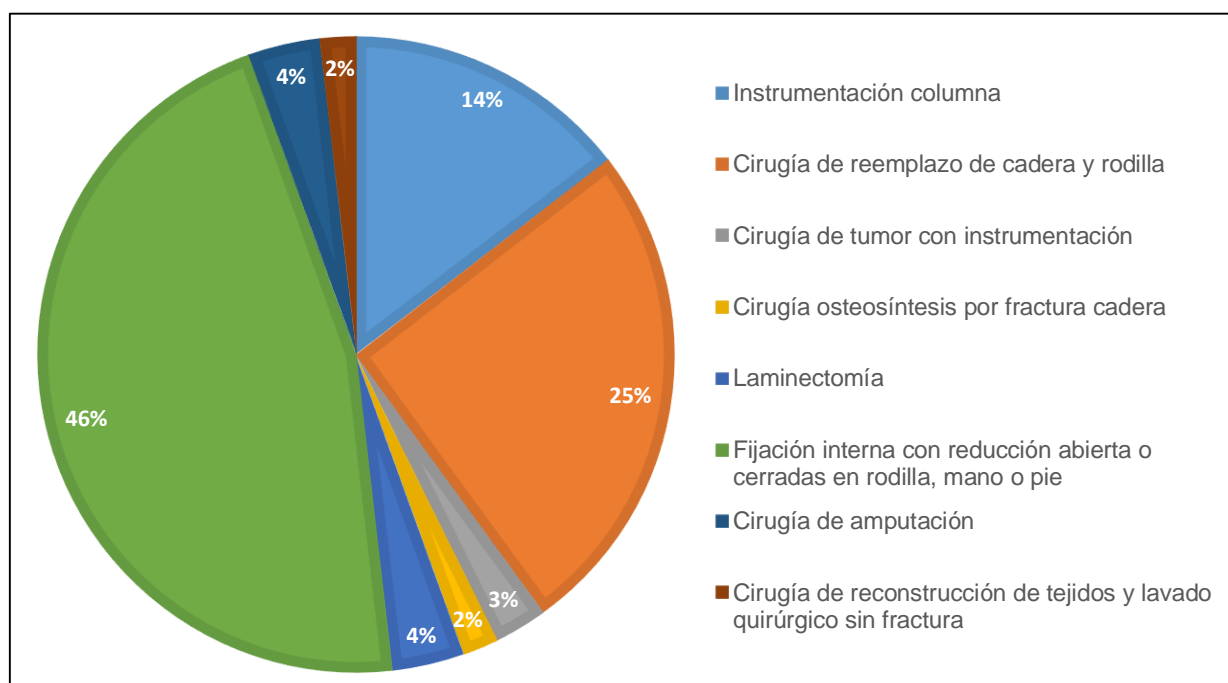


Gráfico 1. Tipo de procedimiento quirúrgico ortopédico realizado en la población de estudio.

Finalmente, en cuanto al hisopado nasal por *S. aureus*, este debió haber sido realizado en 47 de las 110 cirugías incluidas dentro del estudio, ya que estas correspondían a las cuatro categorías de cirugías que requieren de la realización de esta prueba al momento de ingreso, según el protocolo del PROA. Sin embargo, no se logró documentar ningún dato, pues el resultado no apareció en el expediente digital del paciente ni tampoco dentro del registro del programa Labcore, utilizado para el reporte de los diferentes estudios y pruebas microbiológicas realizadas a los pacientes.

Por otro lado, en lo referente a la prescripción de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, los agentes antimicrobianos prescritos, ya sea como monoterapia o en combinación fueron Cefalotina (3,64%), Clindamicina (98,18%), Gentamicina (90,00%), Vancomicina (0,91%) y Amikacina (2,73%) (cuadro VI).

Cuadro VI. Agentes antimicrobianos prescritos en la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica de la población de estudio.

Agente antimicrobiano	Frecuencia	Porcentaje
Cefalotina	4	3,64 %
Clindamicina	108	98,18 %
Gentamicina	99	90,00 %
Vancomicina	1	0,91 %
Amikacina	3	2,73 %

Ahora bien, en el gráfico 2, se muestra la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica prescrita, individualizando la combinación o no de los agentes descritos anteriormente.

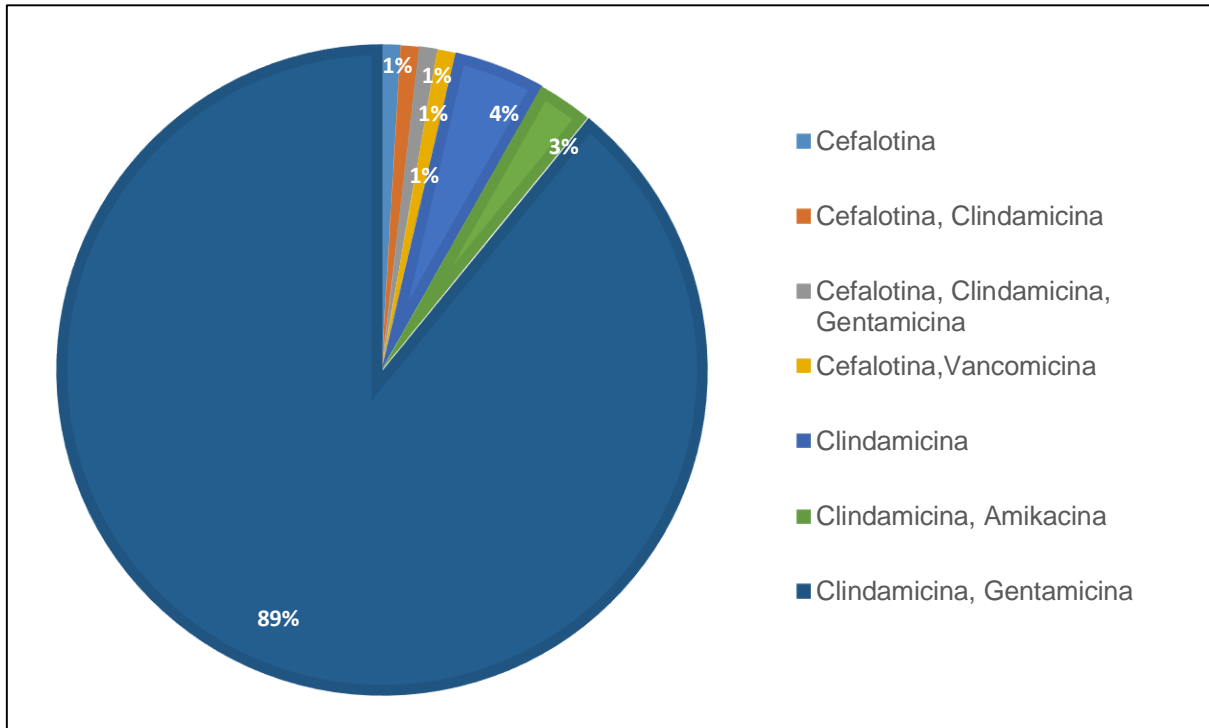


Gráfico 2. Porcentajes correspondiente a la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica prescrita, individualizando la combinación o no de los diferentes agentes antimicrobianos.

Con respecto a la dosis, frecuencia, intervalo de administración previo a cirugía y duración de la cobertura post-cirugía del o los antibióticos prescritos, se obtuvieron los siguientes datos:

Cuadro VII. Profilaxis antibiótica pre-quirúrgica prescrita, con la dosis, frecuencia, intervalo de administración previo a la cirugía y duración posterior al procedimiento quirúrgico.

Frecuencia	Profilaxis antibiótica pre-quirúrgica	Dosis	Frecuencia	Intervalo de administración previo a la cirugía	Duración
1	Cefalotina	2 g	Dosis única	1 hora	1 día
	Cefalotina	2 g	Dosis única		1 día
1	Clindamicina	600 mg	Dosis pre-quirúrgica y luego cada 6 h post-cirugía (4 dosis)	1 hora	2 días
	Cefalotina	2 g	Dosis única		1 día
1	Clindamicina	600 mg	Dosis pre-quirúrgica y luego cada 6 h pos-cirugía (4 dosis)	1 hora	2 días
	Gentamicina	320 mg	Dosis única		1 día
1	Cefalotina	1 g	Dosis única	1 hora	1 día
	Vancomicina	1,5 g	Dosis stat y luego 1 g cada 8 h	No especifica	7 días
5	Clindamicina	600 mg	Dosis pre-quirúrgica y luego cada 6 h pos-cirugía (4 dosis)	1 hora	2 días
3	Clindamicina	600 mg	Dosis pre-quirúrgica y luego cada 6 h pos-cirugía (4 dosis)	1 hora	2 días
	Amikacina	500 mg	Dosis única		1 día
98	Clindamicina	600 mg	Dosis pre-quirúrgica y luego cada 6 h pos-cirugía (4 dosis)	1 hora	2 días
	Gentamicina	120-400 mg	Dosis única		1 día

Asimismo, los antibióticos prescritos como tratamiento de egreso fueron Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX) 160/800 mg (con indicación de 1 comprimido cada 12 horas por 7 días) (3%), Cefalexina 500 mg (con indicación de 1 cápsula cada 6 horas por 7 días) (33 %). En el restante 64% de los casos, no se prescribió ningún antibiótico de egreso.

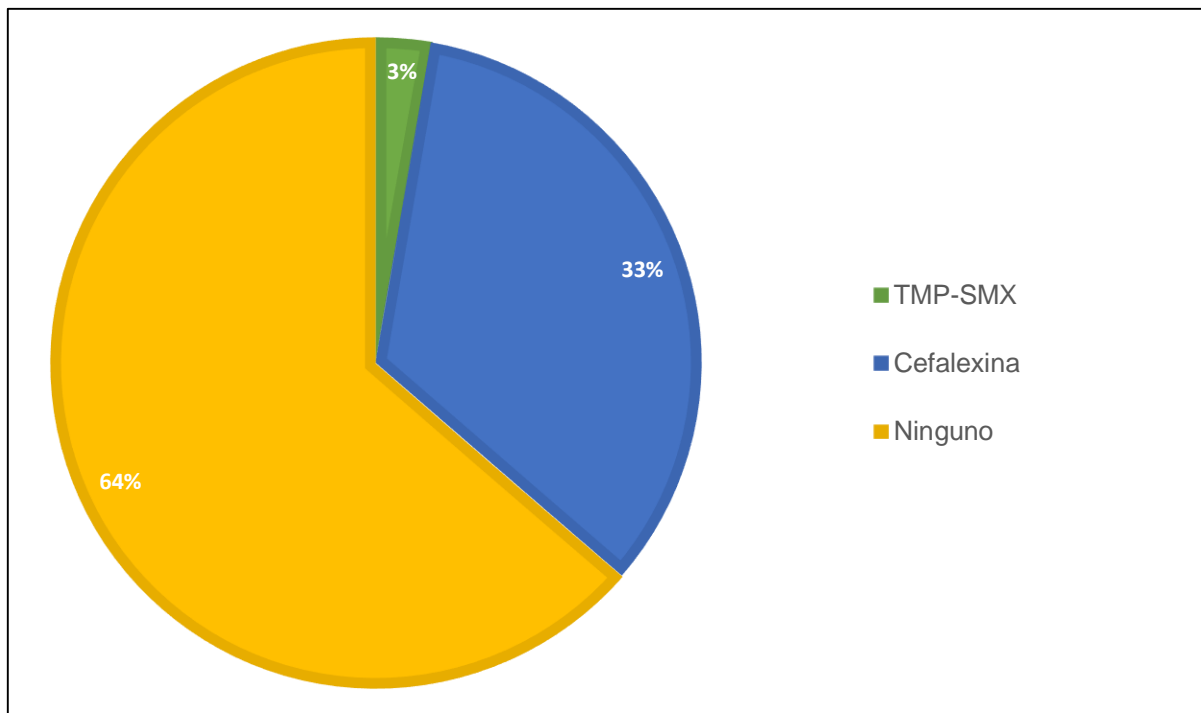


Gráfico 3. Cobertura antibiótica prescrita al egreso de la población de estudio.

Con base a lo anterior, el cuadro XI muestra el porcentaje cumplimiento individualizado para cada criterio estudiado, en cuanto a la profilaxis antibiótica prequirúrgica establecida en el protocolo del PROA (elección de antibióticos, dosis, frecuencia, tiempo o intervalo de administración previo a la cirugía, duración de la cobertura post-cirugía y antibioticoterapia al egreso). Cabe destacar que, específicamente para el criterio de dosis, el porcentaje de cumplimiento se obtuvo tomando en cuenta 91 de los 110 expedientes clínicos de pacientes enrolados en el estudio; ya que, aunque a 99 del total de sujetos se les prescribió Gentamicina, en 8 de estos el valor del peso corporal no fue reportado, por lo cual se excluyen del análisis en cuestión.

Cuadro VIII. Cumplimiento de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica según criterios establecidos en el protocolo del PROA y el Servicio de Ortopedia.

Criterios de la profilaxis antibiótica	Frecuencia	Porcentaje
Elección de antibióticos	98	89,1%
Dosis*	13	14,3 %
Frecuencia	110	100 %
Tiempo o intervalo de administración previo a la cirugía	110	100 %
Duración de la cobertura post-cirugía	110	100 %
Prescripción de antibiótico al egreso	70	65,8 %

* Para el criterio de dosis, se consideró un n de 91.

A continuación, se muestra entonces los criterios de no cumplimiento en la prescripción de la profilaxis antibiótica establecida en el protocolo en cuestión. La causa más frecuente de falta de cumplimiento fue la dosis (45%).

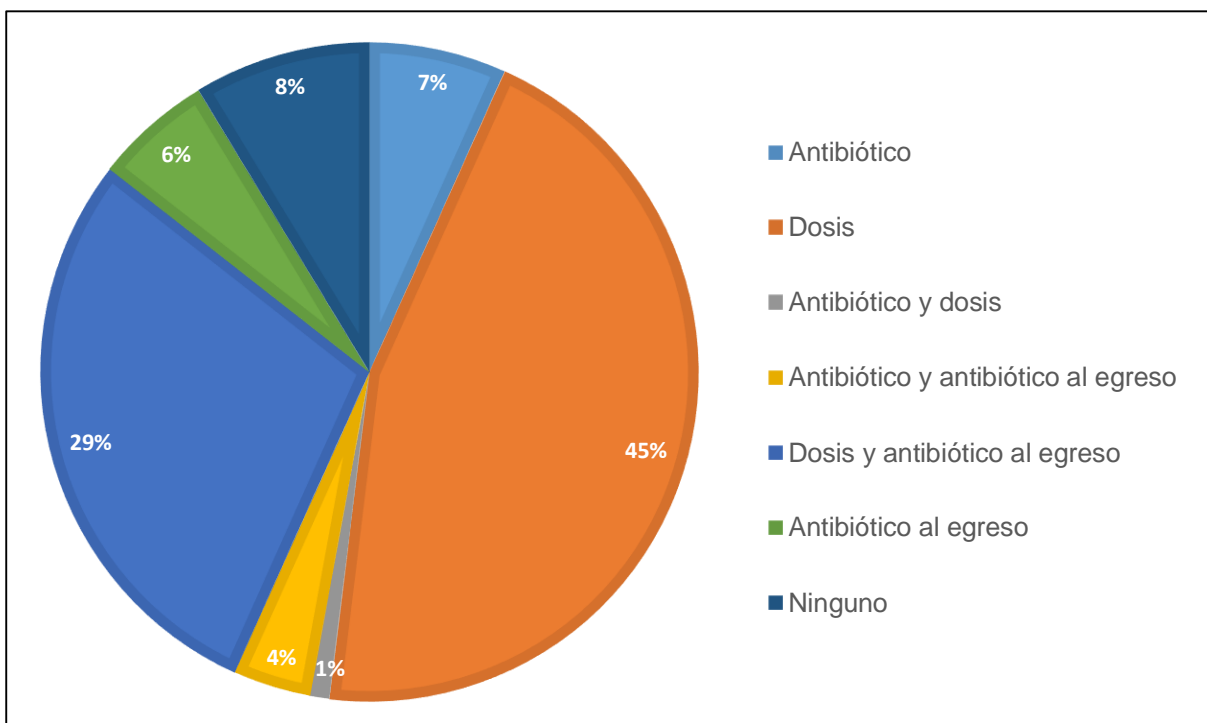


Gráfico 4. Criterios de incumplimiento en la prescripción de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica.

Finalmente, en cuanto a la tasa de infección de sitio quirúrgico (ISQ), se obtuvo que sólo 5 de los 110 pacientes presentaron una ISQ al término del periodo de estudio, siendo el resultado de la misma el siguiente:

$$\frac{\text{número de pacientes con ISQ}}{\text{total de pacientes incluidos en el estudio}} = \frac{5}{110} = 0.05$$

Con base a esto, se tiene que entonces la incidencia global de ISQ en la población de estudio y durante el seguimiento fue del 5 %.

Discusión

Este estudio analizó la prescripción de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica y su grado de cumplimiento según el protocolo instaurado por el Programa de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA) en conjunto con el Servicio de Ortopedia del Hospital México; esto con el fin de proporcionar recomendaciones, en caso de encontrarse aspectos por mejorar, y así continuar con la optimización de la antibioticoterapia en los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica.

Dicha investigación resulta ser la primera en informar acerca de la tasa de cumplimiento de un protocolo de profilaxis antibiótica establecido por el PROA en el Hospital México.

La literatura establece el uso de una profilaxis antibiótica como una medida efectiva para la prevención o disminución del desarrollo de infecciones asociadas al sitio quirúrgico (ISQ); esto tras alcanzar concentraciones adecuadas del antibiótico apropiado, en los tejidos y zonas aleñadas a la zona de incisión durante la duración del procedimiento. (Patchen, 2007) (Abdel-Ariz et al., 2013)

Con base en lo anterior, parte de los objetivos a cumplir en este estudio, fue el caracterizar los agentes antimicrobianos prescritos como profilaxis antibiótica previa a procedimientos de tipo ortopédico; incluyendo a su vez aspectos tales como la dosis, la

frecuencia, el tiempo o intervalo de administración previo a la cirugía y la duración de la cobertura post-cirugía del o los antibióticos prescritos.

Tal y como se muestra en los resultados, el agente antimicrobiano mayoritariamente prescrito fue la Clindamicina, seguido por la Gentamicina, siendo ambos fármacos, antibióticos de elección en profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, según lo establecido por el protocolo del PROA y el Servicio de Ortopedia. Lo anterior, siempre y cuando el procedimiento quirúrgico llevado a cabo se tratase de cirugía de osteosíntesis por fractura de cadera, laminectomía, fijaciones internas con reducciones cerradas o abiertas en rodilla, mano o pie, cirugía de tumor sin instrumentación, de amputación o de reconstrucción de tejidos y lavado quirúrgico sin fractura; o bien el resultado del hisopado nasal por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (tamizaje por SAMR) (en el caso de que los procedimientos quirúrgicos a realizar se traten de una instrumentación de columna, una cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, artroscopia con inserción de cualquier implante o cirugía de tumor con instrumentación) sea negativo; pues de otra manera, los antibióticos de elección como profilaxis pre-quirúrgica son Vancomicina y Gentamicina.

La realización del hisopado nasal por *Staphylococcus aureus* es conveniente en los pacientes que van a ser sometidos a una cirugía quirúrgica para determinar si existe colonización por dicho microorganismo, y si este es meticilino resistente (MR) o sensible (MS); ya que la cepa que infecta el sitio quirúrgico posterior a la cirugía suele ser la misma que coloniza al paciente; siendo entonces aquellos portadores de *S. aureus* los que tienen un riesgo aumentando de ISQ. Con dicho resultado se establece la sensibilidad a los antibióticos, en caso de que el paciente posea dicho patógeno, de modo que se puede utilizar la profilaxis adecuada para prevenir que la ISQ se produzca. (Liu, Norman, Jk, Ej & Wilson, 2017)

Es así como entonces, al no documentarse ningún dato del tamizaje por SAMR, en ninguno de los pacientes que fueron sometidos a los tipos de cirugías electivas para la realización de este; no existe un resultado positivo que justifique el uso de Vancomicina reportado en 1 de los 110 pacientes enrolados en el estudio.

Cabe que destacar que tal y como se muestra en los resultados, al no presentarse ningún caso donde el procedimiento quirúrgico realizado fue cirugía de rodilla, mano o

pie que no implicará instrumentación o implementación de dispositivos foráneos y artroscopias sin inserción de implante (procedimientos en los que no se requiere profilaxis antibiótica según el protocolo); todos los pacientes involucrados en el estudio debieron haber recibido profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, y así fue como se dio.

Por otro lado, aunque tanto la Clindamicina como la Gentamicina fueron los antibióticos más prescritos por el personal médico del Servicio de Ortopedia, el uso de estos no fue del 100% como es de esperarse si se siguen las pautas establecidas en el protocolo del PROA. Lo anterior se debe a que existió la prescripción médica de otros agentes tales como Cefalotina y Amikacina (cuadro VI).

Según análisis de la epidemiología del Hospital México realizados por el grupo PROA, para la creación de las pautas definidas en el protocolo presentado, los gérmenes más frecuentemente aislados en el Servicio de Ortopedia entre el año 2017-2018, fueron *Staphylococcus aureus* y bacilos gram negativos (BGN) tales como *Enterobacter cloacae*, *Providencia rettgeri*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri* (enterobacterias) y *Pseudomonas aeruginosa*. El primero de los patógenos se cubre con el uso de antibióticos como Clindamicina y Gentamicina, a menos de que sea SAMR y se prefiera el uso de Vancomicina, tal como lo establece el protocolo. En el caso de los BGN estos se estarían cubriendo con el uso de Gentamicina. (Programa de Optimización de Antibióticos-Hospital México, 2018)

Es debido a lo anterior, que se justifica el uso de Vancomicina y Gentamicina –si el hisopado nasal por SAMR es positivo- o bien, la combinación de Clindamicina y Gentamicina –en caso de que el resultado por SAMR sea negativo- con el fin de ofrecer una cobertura antibiótica que prevenga el desarrollo de infecciones asociadas al cuidado de la salud, incluyendo las ISQ, y que reduzca el uso de otros antibióticos a nivel hospitalario, con el fin de aminorar la posibilidad de resistencia bacteriana.

En el caso de la cefalotina, según el patrón de resistencia de los aislamientos de ISQ de BGN del Servicio de Ortopedia durante el periodo 2017-2018, dichos patógenos presentan resistencia en un 50%, hecho que no lo hace la mejor opción de profilaxis antibiótica para este servicio. En el caso de la Amikacina, aunque los patógenos descritos presentan una sensibilidad del 100% ante este compuesto, no es considerado el mejor

agente para cubrir infecciones por ellos. (Programa de Optimización de Antibióticos-Hospital México, 2018)

Con relación a lo anterior, en la literatura se reporta como una ventaja evidente el uso de guías locales sobre las internacionales, ya que éstas toman en cuenta las cepas bacterianas resistentes locales y, por lo tanto, suele ser más efectivas para prevenir infecciones y complicaciones. Además, los estudios también han demostrado que existe una mayor tasa de adherencia a las guías locales en comparación con las internacionales. (Bonello & Stafrace, 2016)

Ahora bien, apegándose completamente a lo establecido por el grupo PROA en el protocolo en cuestión, la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica que debió ser prescrita por el Servicio de Ortopedia, con base en los resultados obtenidos, consta de la combinación de Clindamicina y Gentamicina, hecho que como lo muestra el cuadro VII, se cumplió.

En este punto, es importante mencionar algunos detalles en cuanto a las demás profilaxis prescritas. Con respecto a la prescripción de Cefalotina como único agente antimicrobiano, aunque este está registrado en el plan pre-quirúrgico del paciente descrito en el expediente digital de este; al verificar en el Sistema Integrado de Farmacias (SIFA) si se realizó o no el despacho del mismo bajo esa indicación; se tiene que el despacho de Cefalotina nunca se dio, y que por el contrario a ese paciente se le despachó Clindamicina y Gentamicina bajo la frecuencia, intervalo de administración pre-quirúrgico y duración establecidas por el protocolo. Asimismo, en los casos donde la prescripción fue de Clindamicina y Amikacina, aunque dichos agentes se encuentran prescritos en la sección de solicitudes a Farmacia del expediente digital de los pacientes en cuestión; en todos los casos el despacho de la Amikacina por parte del Servicio de Farmacia no se llevó a cabo, y por el contrario aparece dentro de los despachos de esos pacientes, la Clindamicina y Gentamicina.

Datos como los descritos, pueden servir de base para evidenciar la intervención del farmacéutico en la correcta elección del agente antimicrobiano (devolución de la receta o prescripción médica), siendo esto uno de los factores que favorecen el cumplimiento de los lineamientos institucionales del uso de medicamentos, en este caso el protocolo de profilaxis antibiótica pre-quirúrgica establecida por el grupo PROA y el Servicio de Ortopedia.

En lo que respecta a los demás criterios involucrados en la elección de la profilaxis antibiótica previa a una cirugía, se tiene que en los 108 casos en los que se prescribió Clindamicina (ya sea como monoterapia o en combinación con otro agente antibiótico) se prescribe con una dosis de 600 mg, la cual corresponde a la establecida en el protocolo en cuestión. En el caso de los 99 casos a los que se les prescribió Gentamicina, las dosis oscilaron entre 120 y 400 mg; rango dentro del cual se encontraría la dosis correspondiente a un paciente con el peso promedio (71,3 kg). No obstante, al variar esta dosis en función del peso corporal, este dato es fundamental para definir si la dosis prescrita para cada paciente se apega o no a la dosis teórica que se establece en el protocolo (5 mg/kg). Al realizar el cálculo de las dosis que le corresponderían a 91 de los 99 pacientes que se les prescribió Gentamicina (aquellos en los que se reportó un dato de peso corporal), se tiene que sólo a 13 de estos se le prescribió una dosis acorde a lo establecido por el protocolo. Lo anterior, pues en los 78 casos restantes, la dosis prescrita no correspondía a los 5 mg/kg, dosis a utilizar que se establece el PROA, y la cual se respalda por la literatura. (Carillo et al., 2013)

En el caso de los demás antibióticos prescritos, no es posible comparar las dosis prescritas con respecto a las que establece el protocolo del PROA, ya que a excepción de la Vancomicina, ningún otro de los antibióticos utilizados, son de elección para profilaxis antibiótica pre-quirúrgica en el Servicio de Ortopedia. Como se mencionó anteriormente, la prescripción de Vancomicina, no se justifica en ninguno de los casos, pues no se documentó un tamizaje positivo por SAMR; no obstante, si se quisiera comparar la dosis prescrita de dicho antibiótico con lo que establece el protocolo, se tendría que cumplir parcialmente con lo indicado en este, ya que, aunque la dosis post-cirugía es adecuada (1 g), la dosis pre-quirúrgica utilizada fue de 1.5 g, y no 2 g como es lo establecido.

En cuanto a la frecuencia, intervalo o tiempo de administración de la profilaxis antibiótica previo al procedimiento operatorio, todos los antibióticos utilizados incluían una dosis pre-quirúrgica que, solo en los casos de Clindamicina y Vancomicina se extendió hasta la etapa post-operatoria, en frecuencias de cada 6 horas y cada 8 horas, respectivamente. Aunado a lo anterior, en la mayoría de los casos el intervalo o tiempo

de administración de las dosis pre-quirúrgicas correspondía a una 1 hora previo al procedimiento, tiempo óptimo que se encuentra establecido por el PROA.

Según los lineamientos expuestos por el grupo PROA, el tiempo previo de administración y frecuencia, se establecen con el fin de lograr concentraciones óptimas de antibióticos en plasma y tejidos diana; por lo que, en el caso de las dosis pre-quirúrgicas, estas deben administrarse lo más cercano posible de la incisión cutánea inicial, de acuerdo con sus parámetros farmacocinéticos. La literatura establece que la administración del antimicrobiano debe realizarse siempre dentro de un período de 2 horas antes del inicio procedimiento quirúrgico; siendo el momento previo a la incisión (inducción anestésica), el más recomendable. (Cisneros, Rodríguez, Mensa, Trilla & Cainzos, 2002) (Villegas, Esparza & Zurita, 2016) (Barlam et al., 2016)

Con respecto a lo anterior, en el caso de que la profilaxis de elección sea la combinación de Vancomicina y Gentamicina (combinación no reportada en los resultados) el protocolo en cuestión establece que las dosis pre-quirúrgicas deben administrarse 2 horas y 1 hora antes de la cirugía, respectivamente; y las dosis post-quirúrgicas, en el caso de la Vancomicina, se deben administrar cada 8 horas. En el caso reportado donde se utilizó la Vancomicina como uno de los antibióticos profilácticos, aunque la combinación de este con Gentamicina no se cumplió, y la dosis se cumplió parcialmente, la frecuencia de las dosis post-quirúrgicas sí fue cumplida. La administración de la dosis 2 horas antes de la cirugía no fue posible confirmarla, ya que no se especifica en el expediente ningún tiempo de administración previo al procedimiento, sin embargo, este criterio no puede ser tomado en cuenta al momento de determinar cumplimiento, ya que como se ha mencionado con anterioridad, la Vancomicina no debió haber sido prescrita.

En el caso de la combinación de Clindamicina y Gentamicina (la otra elección de profilaxis antibiótica que establece el PROA), tanto la frecuencia como el intervalo de administración de las dosis previas a la cirugía fueron las adecuadas.

Al hablar de la extensión de la cobertura antibiótica post-operatoria, la literatura respalda lo establecido en el protocolo, acerca de que la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica debe suspenderse siempre tras un máximo 24 horas después del procedimiento quirúrgico; ya que no existe ningún beneficio añadido si se administra

rutinariamente una dosis post-operatoria adicional. (Cisneros, Rodríguez, Mensa, Trilla, & Cainzos, 2002) (Villegas, Esparza & Zurita, 2016) (Barlam et al., 2016)

Según el protocolo, de los tres antibióticos establecidos en este, sólo Clindamicina y Vancomicina deberían extenderse por 24 horas después del procedimiento quirúrgico. Con base en los resultados, se cumple que en todos aquellos casos donde se prescribió Clindamicina, la duración fue de 24 horas post-cirugía. Por otro lado, en el caso en que se prescribió Vancomicina, esto no se da, pues la cobertura antibiótica con esta se extendió por 7 días; no obstante, como ya se mencionó, dicho criterio no fue evaluado, ya que el criterio de incumplimiento tomado en cuenta fue la prescripción o elección inadecuada de dicho agente terapéutico.

Finalmente, sólo en aquellos pacientes sometidos cirugías contaminadas con exposición ósea (con o sin fractura), se debe prescribir tratamiento antibiótico posterior a la profilaxis con TMP-SMX bajo la indicación como si tratara de una osteomielitis aguda (2 comprimidos cada 12 horas por 1 mes). Según los datos recolectados, no se documentó este tipo de condición en los pacientes enrolados en el estudio, por lo que el 100% no debió recibir ninguna cobertura antibiótica, posterior a la profilaxis ni al egreso; dato contrario a lo que se describe (gráfico 3), ya que, aunque en la mayoría de pacientes estudiados no se dio cobertura antibiótica de egreso, en 37 de los 110 incluidos (33%), se prescribe antibioticoterapia con Cefalexina, agente que según los lineamientos del grupo PROA, no es de elección para ningún tipo de paciente egresado del Servicio de Ortopedia.

Individualizando cada criterio del protocolo (elección de los antibióticos, dosis, frecuencia, tiempo o intervalo de administración previo a la cirugía y la duración de la cobertura post-cirugía del o los antibióticos prescritos), se comprueba que, con excepción de la dosis y la antibioticoterapia al egreso, el grado de cumplimiento de la prescripción de la profilaxis antibiótica oscila entre el 89,1%-100% para cada uno de los demás criterios.

Según un estudio similar realizado en Australia, la elección de los antibióticos en la profilaxis pre-quirúrgica obtuvo un cumplimiento del 98,5%, similar al 98,2%, obtenido en un estudio en España que involucró a pacientes sometidos a artroplastias de rodilla en un hospital nacional (Chandrananth et al., 2016) (del-Moral et al., 2017); valores más

altos al reportado en estudio para dicho criterio (89,1%). Sin embargo, al comparar el porcentaje de cumplimiento tanto de la elección de los antibióticos como de la duración de estos, con respecto a los resultados de otros estudios, estos porcentajes están en un rango igual o mayor que los que se encuentran reportados, ya que por ejemplo se describen tasas de cumplimiento de la selección de antibióticos del 68,5% y de la duración de los antibióticos del 40,7%, con respecto a las pautas de comités de enfermedades infecciosas hospitalarias en Qatar. (Abdel-Ariz et al., 2013)

En el 2011, un gran estudio de 2373 pacientes en Tokio encontró que la tasa de adherencia para la selección de antibióticos se encontraba entre un 53 y un 84%, mientras que la adherencia para la duración de los antibióticos fue de un 38 a un 68% (Imai-Kamata & Fushimi, 2011). Además, un gran estudio de vigilancia con 8029 pacientes observó que solo el 35% de la duración de la profilaxis con antibióticos quirúrgicos era apropiado. (Miliani, L'Hériveau & Astagneau, 2009)

Con respecto a otro de los criterios como el intervalo o tiempo de administración de la profilaxis previo a la cirugía; Chandrananth, Rabinovich, Karahalios, Guy & Tran (2016) en su estudio reportan un cumplimiento del 98,6%; datos que respaldan que los hallazgos encontrados en el presente estudio para dichos criterios, fueron mayores que los reportados en la literatura.

Ahora bien, aunque la presente investigación demuestra que el cumplimiento de la mayoría de los aspectos (por separado) del protocolo de profilaxis antibiótica pre-quirúrgica establecido por el PROA y el Servicio de Ortopedia del Hospital México, fue favorable; el cumplimiento de todos los aspectos de esta guía lamentablemente fue sólo del 8,2%, ya que en sólo 9 de los 110 pacientes estudiados todos los criterios (elección del antibiótico, dosis, frecuencia, intervalo de administración, duración de la cobertura post-cirugía y antibioticoterapia de egreso) estuvieron acorde a lo establecido.

Estudios metodológicamente similares indican un grado de cumplimiento de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, teniendo en cuenta todos los criterios establecidos (selección del agente, dosis, intervalo de administración previo a la cirugía y duración) de diferentes guías que va desde el 3 al 89,1% (Rodríguez, Santana, Villar, Martín, Martínez & Gil, 2010) (del-Moral et al., 2017) (van Kasteren et al., 2003) (Abdel-Ariz et al., 2013) (Bonello & Stafrace, 2016). Según lo anterior, el grado de cumplimiento del protocolo en

cuestión se encuentra dentro de rango descrito anteriormente, aunque cabe destacar que es necesario identificar las causas que conllevan al no cumplimiento de todos los criterios, de modo que en un futuro próximo se logre aumentar dicho porcentaje.

Según los resultados, en cuanto al incumplimiento del protocolo, un 75% se debe a la dosis prescrita (gráfico 4), aunque cabe hacer la aclaración, que sólo se usó Gentamicina para determinar el cumplimiento o incumplimiento de dicho criterio, esto puesto que todas las dosis de Clindimicina prescritas fueron correctas.

Con relación a lo anterior, de los 91 pacientes a los que se le prescribió Gentamicina, y que además tenían un peso reportado en EDUS, lamentablemente solo a 13 de estos (14,3%) se les prescribió una dosis correcta, según lo establecido en el protocolo. En los demás casos no se tiene certeza de que peso se utilizó para prescribir, pues no coincide con el peso reportado en el expediente.

Actualmente lo que se ha determinado es que la dosis de antibiótico administrada debe oscilar siempre dentro del intervalo superior de la dosis terapéutica, es decir nunca deben ser menores que las dosis estándar de la droga utilizada. La dosis debe repetirse si la intervención quirúrgica dura más del doble de la vida media del antibiótico, o hay una pérdida de sangre superior a 1,5 L tras la administración de fluidos. (Cisneros, Rodríguez, Mensa, Trilla & Cainzos, 2002) (Universidad Nacional de Córdoba, 2015) (de Lissovoy et al., 2009)

Con base en lo anterior, la principal implicación clínica al analizar las dosis de Gentamicina prescritas, es la posibilidad de no alcanzar la concentración sérica necesaria para lograr el efecto bactericida del fármaco, ya que en un 71,6% de los pacientes a los cuales se le prescribió Gentamicina, la dosis fue menor a la dosis que debió prescribirse en función del peso, tal y como lo establece el protocolo (28,4% restante recibió una dosis mayor a la establecida por el protocolo). A su vez, al ser los aminoglucósidos fármacos dependientes de concentración, la administración de una dosis inferior al esquema propuesto en la literatura (5-7 mg/kg cada 24 horas), podría provocar variaciones en la meta terapéutica deseada. (Carrillo et al., 2013) (Roberts, Norris, Paterson, & Martin, 2011)

Dicho lo anterior, se puede hablar que, dentro de las principales barreras para cumplir con las pautas recomendadas en el protocolo establecido por el PROA del

Hospital México, se tiene la falta de consideración del peso real del paciente para el cálculo de la dosis de Gentamicina, ya que es evidente que el peso corporal reportado en el expediente digital de los pacientes, no es aquel tomado en cuenta por los médicos tratantes para el cálculo de esta en la mayoría de los casos.

Adicional al criterio de dosis, el segundo factor que generó más incumplimiento del protocolo fue la prescripción de antibiótico al egreso del paciente, incluso utilizando Cefalexina, agente que no es propuesto por el protocolo. Lo anterior, puede hacer referencia a una posible idea errónea entre los médicos tratantes de que la terapia prolongada con antibióticos es más efectiva en la prevención de infecciones de heridas quirúrgicas, aunque de previo se haya discutido que no existe evidencia que respalde dicho argumento.

En ambos casos, la propuesta para mejorar el cumplimiento deficiente observado en el estudio, es la educación continua y concientización por parte del grupo PROA y la jefatura del Servicio de Ortopedia del Hospital México, de modo que se le reitere la evidencia del contenido de la guía al personal del servicio, principalmente a los diferentes médicos residentes que continuamente rotan por este, ya que estos tienen una importante participación en el manejo del paciente.

Por parte del Servicio de Farmacia, al ser los profesionales encargados de validar y despechar la receta médica, se puede solicitar la inclusión de peso en la receta de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, lo cual reforzaría la utilización del peso real del paciente para el cálculo de la dosis de Gentamicina; esto siempre apuntando a que el paciente reciba el tratamiento adecuado. Adicional a esto, el farmacéutico también es partícipe en el manejo de la profilaxis antibiótica, y parte de sus funciones es la revisión de la historia clínica para comprobar que el paciente no presenta alergias, verificar que la velocidad y el tiempo de administración del antibiótico sea el adecuado y vigilar que las dosis post-operatorias no superen una duración de 24 horas. Por lo tanto, dicho profesional también debe procurar revisar la necesidad de la prescripción de antibiótico al egreso; de modo que se solicite al personal médico la debida justificación en aquellos casos en lo se indique dicho criterio.

El último de los objetivos de esta investigación, era determinar la tasa de infección de sitio quirúrgico (ISQ) en la población durante el periodo de estudio. El resultado obtenido fue de 0,05, lo que representa una incidencia del 5%.

Toda intervención quirúrgica conlleva un incremento del riesgo del paciente de sufrir una ISQ, que se puede manifestar en la herida quirúrgica, o bien se puede trasladar a zonas más distales. Según estudios de vigilancia de la incidencia de ISQ, las infecciones de la incisión profundas y de órgano-espacio ocasionan 2/3 de todas las ISQ, y la profilaxis antibiótica es una medida de eficacia para disminuir la tasa de este tipo de infecciones significativamente, con la consiguiente reducción de la estancia hospitalaria, costos asociados al cuidado y morbimortalidad de los pacientes. (Díaz et al., 2014) (del-Moral et al., 2017)

Con respecto a los resultados obtenidos, a pesar de que no es parte de los objetivos de este estudio, determinar la causa real que conlleva al desarrollo de ISQ, ni tampoco se puede afirmar con certeza de que la prescripción errónea de la dosis sea uno de los factores de riesgo para la presencia de dicho evento; se puede mencionar que en los 5 casos identificados con ISQ, la dosis prescrita fue menor a la dosis recomendada según el peso reportado para esos pacientes. Chandrananth, Rabinovich, Karahalios, Guy & Tran (2016) en su estudio documentan que el no realizar ajustes de la dosis basados en el peso del paciente condujo a un aumento de 3,89 veces en manifestación de ISQ. Asimismo, se han realizado estudios similares tanto en Singapur como en Estados Unidos, en los que el cumplimiento general de las pautas de profilaxis pre-quirúrgica también tuvo una reducción estadísticamente significativa en la tasa de ISQ; sin embargo, la no adherencia de los parámetros de la guía individual no mostró un impacto significativo en esta. (Young et al., 2011)

Lo que sí vale la pena destacar es que, al comparar la tasa de ISQ reportada en este estudio con otras tasas reportadas en la literatura, esta se encuentra dentro de los rangos reportados que van de 1 al 5%, aspecto que indica que las medidas de profilaxis planteadas por el protocolo, mantienen la incidencia de ISQ dentro de los rangos estimados.

Para finalizar, en cuanto a las limitaciones del estudio actual, en primer lugar cabe destacar, que como se mencionó en la sección de resultados de este documento, se

consideró que la elección de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica estuvo acorde al protocolo, aunque no se logró documentar resultados del tamizaje por SAMR en aquellos pacientes en los que se debía de proceder con la realización de este. Lo anterior implica un sesgo en el estudio, y a su vez en la práctica clínica, ya que la presencia de patógenos resistentes como el SAMR en el organismo de un paciente sometido a una intervención quirúrgica, cambia el panorama de la cobertura antibiótica que requiere este, de manera que si no se administra la profilaxis correcta, se expone al paciente no sólo a un posible fallo en el tratamiento, y por ende al posible desarrollo de una ISQ, sino que también a nivel hospitalario, se favorece la problemática de la resistencia antibiótica global que se está viviendo actualmente.

Es por esto que, adicional a las propuestas de mejora mencionadas anteriormente, se propone hacer uso del recurso que ofrece la institución para la toma del hisopado nasal, ya que este es un factor clave para la elección de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica.

En segundo lugar, al tener que recolectar datos a partir de un expediente clínico, se dio el hecho de que se tuvieron que excluir a pacientes debido a que faltaba algún tipo de información sobre la profilaxis antibiótica y los detalles del procedimiento.

En tercer lugar, la naturaleza retrospectiva del estudio es otra limitación, ya que se estaba sujeto a la cantidad de pacientes hospitalizados en el Servicio de Ortopedia, y que además fueran sometidos a un procedimiento quirúrgico de tipo ortopédico durante el periodo de febrero a marzo del presente año, periodo de estudio que pudo haberse extendido para aumentar la participación de pacientes, y proporcionar una visión general más completa de la tasa de cumplimiento del protocolo. Adicionalmente, se suma la posibilidad de una clasificación errónea de los datos clínicos.

En cuarto lugar, existe la probabilidad de no reportar ISQ que se pudieran haber manejado en la comunidad u otro centro médico, por ejemplo, aquellos de carácter privado o que no tenga acceso a EDUS. Asimismo, el tiempo de seguimiento se vio limitado, ya que este no se extendió más allá de los 30 días después de la cirugía, no considerando aquellas ISQ que se pudieran haber desarrollado posterior a este (por definición, la manifestación puede darse incluso hasta un año post-cirugía, en el caso de implantes, principalmente). Esto debería tenerse en cuenta al analizar la incidencia

alcanzada. Aun así, el objetivo principal del estudio fue analizar el cumplimiento de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica establecida en protocolo del PROA, por lo que los resultados de la investigación no se ven afectados por este hecho.

Conclusiones

- Los agentes antimicrobianos seleccionados como profilaxis antibiótica pre-quirúrgica fueron Cefalotina, Vancomicina, Amikacina, Clindamicina y Gentamicina, siendo estos dos últimos los antibióticos mayoritariamente prescritos.
- La población de estudio fue mayoritariamente mujeres, con una edad promedio de 67,5 años y un peso promedio de 71,3 kg.
- La alergia a los AINES y al Tramadol fueron las más documentadas en la población de estudio.
- Aproximadamente diez meses después de la implementación de los lineamientos para la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica establecidos entre el PROA y el Servicio de Ortopedia, estos arrojaron buenos resultados en cuanto al control de las infecciones nosocomiales en el Hospital México; sin embargo, el cumplimiento de algunos de sus criterios como la prescripción adecuada de la dosis debe mejorarse.
- Las barreras para el incumplimiento del protocolo en cuestión incluyen la no consideración del peso real reportado en el expediente clínico del paciente para el cálculo de la dosis prescrita de Gentamicina y el acatamiento parcial respecto a la antibioticoterapia de egreso. Tales obstáculos pueden ser superados por las mejoras ya mencionadas.
- El estudio destaca que existe una oportunidad potencial para que el profesional farmacéutico participe facilitando la evaluación del cumplimiento de las pautas establecidas por el grupo PROA, de modo que la calidad de la profilaxis antibiótica se garantizada en todas las disciplinas quirúrgicas.

- Con las pautas establecidas por el grupo PROA del Hospital México, se ha mantenido una tasa de ISQ adecuada; confirmando así que todos los pacientes que sean sometidos a una cirugía de tipo ortopédica, siempre y cuando no se trata de procedimientos de rodilla, mano o pie que **no** impliquen instrumentación o implementación de dispositivos foráneos, o bien artroscopias sin inserción de implante, deben recibir la combinación de Vancomicina y Gentamicina o Clindamicina y Gentamicina (dependiendo del resultado del hisopado nasal por SAMR) para una efectiva y adecuada profilaxis antibiótica pre-quirúrgica.

Recomendaciones

Al ser este estudio, la primera intervención de tipo restrictiva de prescripción de antibióticos realizada en el Hospital México, este sirve de precedente para una futura re-evaluación por parte del grupo PROA, con el fin de optimizar las deficiencias encontradas. Es por esto que dentro de las recomendaciones que se proponen, se incluye:

1. Evaluar las barreras que obstaculizaron el cumplimiento global de todos criterios incluidos en los lineamientos establecidos en el protocolo actual y alentar soluciones para aumentar el compromiso del personal quirúrgico con dichas pautas.
2. Se recomienda darle un seguimiento a la presente investigación, mediante la realización de un segundo estudio (preferiblemente prospectivo), que evalúe si se corrigieron o no aquellos criterios que fueron considerados como inadecuados en el actual estudio. Se recomienda que futuros estudios sean por un periodo de tiempo de estudio mayor al llevado a cabo.
3. En caso de que con las soluciones previamente establecidas no se den resultados favorables en cuanto al cumplimiento de la prescripción de la dosis de Gentamicina adecuada; se puede considerar el uso de dosis no basadas en el peso corporal para favorecer el cumplimiento de este criterio, aunque para esto lo ideal sería llevar a cabo un estudio que evalué la dosis óptima de Gentamicina a utilizar, y respaldar dicho resultado con evidencia científica.

4. Considerar la realización de auditorías más repetitivas de la profilaxis quirúrgica, de modo que reduzca la brecha entre la práctica clínica y las recomendaciones basadas en evidencia. No obstante, para llevar acabo esto, se deben de buscar recursos de apoyo, ya que estos estudios requieren de tiempo y recursos financieros adecuados.
5. Para la implementación de futuros protocolos de profilaxis antibiótica prequirúrgica en otros servicios del Hospital México, se debe de garantizar una distribución efectiva de las pautas, de modo que estas lleguen a todo el personal médico que sea posible, y también a todo el personal farmacéutico del Hospital México.

Bibliografía

- Abdel-Ariz, A., El-Menyar, A., Al-Thani, H., Zarour, A., Parchani, A., Asim, ... Latifi, R. (2013). Adherence of surgeons to antimicrobial prophylaxis guidelines in a tertiary general hospital in a rapidly developing country. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2013 (842593), 1-6. doi: 10.1155/2013/842593
- Ángel, M., y Valdés, S. (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16 (3), 402–419. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011
- Asín, E., Rodríguez, A., y Isla, A. (2015). Applications of the pharmacokinetic / pharmacodynamic (PK / PD) analysis of antimicrobial agents, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21, 319–329. doi: 10.1016/j.jiac.2015.02.001
- Asensio, Á. (2014). Infección de la localización quirúrgica. Profilaxis antimicrobiana en cirugía. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32(1), 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.11.003>
- Ballesteros, R., Rebollo, H., Gutiérrez, J.L., Portillo, J.A., Zubillaga, S., y Ramos, E. (2008). Performance of antibiotic prophylaxis in our Urologic Department. *Actas Urológicas Españolas*, 32(4), 446–456. doi:10.1016/S0210-4806(08)73861-0

- Barlam, T.F., Cosgrove, S.E., Abbo, L.M., Macdougall, C., Schuetz, A.N., Septimus, E.J., ... Trivedi, K.K. (2016). Executive summary: Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(10), 1197–1202. doi: 10.1093/cid/ciw217
- Bonello, D., y Stafrace, Y. (2016). Surgical antibiotic prophylaxis: Adherence to hospital's guidelines. *Malta Medical Journal*, 28(4), 3–10. Recuperado de: <https://www.um.edu.mt/library/oar/bitstream/handle/123456789/15141/Surgical%20Antibiotic%20Prophylaxis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Bratzler, D.W., Dellinger, E.P., Olsen, K.M., Perl, T.M., Auwaerter, P.G., Bolon, M.K., ... Weinstein, R.A. (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*, 70: 195–283. doi: 10.2146/ajhp120568
- Brink, A.J., Messina, A.P., Feldman, C., Richards, G.A., y van den Bergh, D. (2017). From guidelines to practice: A pharmacist-driven prospective audit and feedback improvement model for peri-operative antibiotic prophylaxis in 34 South African hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(4), 1227–1234. doi: 10.1093/jac/dkw523
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2007). " Normas y Procedimientos Institucionales para la Prevención y Control de Infecciones Nosocomiales ". Recuperado de: <http://medicina-ucr.com/quinto/wp-content/uploads/2015/02/Programa-de-prevención-y-control-de-infecciones-nosocomiales.pdf>
- Caja Costarricense del Seguro Social. (2018). Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS): Historia. Recuperado de: <http://portal.ccss.sa.cr>
- Camou, T. (2017). Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Revista Médica Del Uruguay*, 33(4), 277–284. doi: 10.29193/RMU.34.3.6
- Carrillo, R., Zavaleta, M., Álvarez, H., Carrillo, D.M., y Carrillo, C.A. (2013). La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 56(3), 5-11. Recuperado de

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000700002&lng=es&tlng=es.

- Chandrananth, J., Rabinovich, A., Karahalios, A., Guy, S., y Tran, P. (2016). Impact of adherence to local antibiotic prophylaxis guidelines on infection outcome after total hip or knee arthroplasty. *Journal of Hospital Infection*, 93(4), 423–427. doi: 10.1016/j.jhin.2016.02.019
- Cisneros, J.M., Rodríguez-Baño, J., Mensa, J., Trilla, A., y Cainzos, M. (2002). Profilaxis con antimicrobianos en cirugía. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 20(7), 335–340. doi: 10.1016/S0213-005X(02)72812-7
- Garrote, M., del-Moral, J.A., Checa, A., Valverde, J.F., Campelo, C., Martínez, J., ... Rodríguez, G. (2018). Antibioterapia profiláctica en la artroplastia de cadera. Estudio de cohortes. *Revista Española de Quimioterapia*, 31(2), 118–188. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159383/>
- Gobierno de Costa Rica. (2019). Oficialización y declaratoria de interés público y nacional del “Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos. Costa Rica 2018-2025” Alcance No.1 a la Gaceta No.3. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_articulo.aspx?param1=NRA&nValor1=1&nValor2=87945&nValor3=114686&nValor4=-1&nValor5=2&nValor6=28/08/2018&strTipM=FA
- De la Cruz, A. (16 de mayo de 2018). San Juan de Dios habilita unidad permanente para abordaje de pacientes con *Clostridium*. Noticias Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Recuperado de: <https://www.ccss.sa.cr/noticia?san-juan-de-dios-habilita-unidad-permanente-para-abordaje-de-pacientes-con-clostridium>
- De Lissovoy, G., Fraeman, K., Hutchins, V., Murphy, D., Song, D., y Vaughn, B.B. (2009). Surgical site infection: Incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *American Journal of Infection Control*, 37(5), 387-397. doi: 10.1016/j.ajic.2008.12.010
- Del-Moral, J.A., Checa, A., López, A., Villar, M.C., Martínez, J., Moreno, F.J., ... Rodríguez, G. (2017). Adecuación de la profilaxis antibiótica en la artroplastia de rodilla e infección del sitio quirúrgico: estudio de cohortes prospectivo. *Revista*

Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, 61(4), 259–264. doi: 10.1016/j.recot.2017.04.001

Díaz, C., Robustillo, A., Pita, M.J., López, N., Monge, V., y Quality Control Indicator Working Group. (2014). Surgical wound infection rates in Spain: Data summary, January 1997 through June 2012. *American Journal of Infection Control*, 42(5), 521–524. doi: 10.1016/j.ajic.2013.12.016

Fariña, N. (2016). Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 14(1,)4-5. doi: 10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)04-005

Fundación Española de la Farmacia Hospitalaria. (2004). Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Farmacia Hospitalaria. 3ra edición.

Hohmann, C., Eickhoff, R., Radziwill, R., y Schulz, M. (2012). Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery patients in German hospitals: a multicentre evaluation involving pharmacy interns, *Infection*, 40(2), 131-137 doi: 10.1007/s15010-011-0204-7

Imai-Kamata., y Fushimi, K. (2011). Factors associated with adherence to prophylactic antibiotic therapy for elective general surgeries in Japan. *International Journal for Quality in Health Care*, 23(2), 167–172. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233110>

Junta Directiva de la Caja Costarricense del Seguro Social. (2004). Reglamento de la Actividad Clínica Docente en la Caja Costarricense del Seguro Social.

Lee, C.G., y Burgess, D.S. (2017). Régimen antimicrobiano. En J.T. DiPiro., R.L. Talbert., G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, L. Posey (Ed.) *Farmacoterapia: un enfoque fisiológico*, 10e. Nueva York, USA: McGraw-Hill. Recuperado de <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=1861§ionid=146070877#1157423427>

Liu, Z., Norman, G., Ihezor-Ejiofor, Z., Wong, J.K.F., Crosbie, E.J., y Wilson, P. (2017). Nasal decontamination for the prevention of surgical site infection in carriers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(CD012462). doi: 10.1002/14651858.CD012462.pub2

- Miliani, K., L'Hériveau, F., y Astagneau, P. (2009). Non-compliance with recommendations for the practice of antibiotic prophylaxis and risk of surgical site infection: results of a multilevel analysis from the INCISO Surveillance Network. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64, 1307–1315. doi: 10.1093/jac/dkp367
- Morehead, M.S., y Scarbrough, C. (2018). Emergence of Global Antibiotic Resistance. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 45(3), 467–484. doi: 10.1016/j.pop.2018.05.00
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Resistencia a los antibióticos. Geneva: OMS. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- Organización Mundial de la Salud. (1988). The role of the pharmacist in the health care system: report of a WHO consultative Group in New Delhi India.
- Organización Panamericana de la Salud. (2010). Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/2010-Informe-anual-RELAVRA-1.pdf>
- Paredes, F., Roca, J.J. (2004). Acción de los antibióticos. Perspectiva de la medicación antimicrobiana. *Offarm*, 23(11), 116-124. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-accion-los-antibioticos-perspectiva-medicacion-13059414>
- Patchen, E. (2007). Prophylactic Antibiotics: Administration and Timing before Operation Are More Important than Administration after Operation. *Clinical Infectious Diseases*, 44(7), 928–930. <https://doi.org/10.1086/512198>
- Pisonero, J.J., Guanche, H., Mir Narbona, I., Enseñat, R., Fiterre, I., y García, B. (2014). Implementation of an antibiotic stewardship program at hospital and its economic impact. *Revista Cubana de Cirugía*, 53(1), 52–59. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932014000100006
- Programa de Optimización de Antibióticos, Hospital México. (2018). Protocolo para el manejo de profilaxis antibiótica en el Servicio de Ortopedia.

- Public Health England. (2015). Start Smart-Then Focus Antimicrobial Stewardship Toolkit for English Hospitals About Public Health England. Recuperado de https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/417032/Start_Smart_Then_Focus_FINAL.PDF
- Reglamento de Trabajos Finales de Graduación. (2010). Compendio de Normas Universitarias Usuales. 2 ed. San José Costa Rica: Universidad de Costa Rica.
- Rice, L.B. (2018). Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Medical Clinics of North America*, 102(5), 805–818. doi: 10.1016/j.mcna.2018.04.004
- Roberts, J.A., Norris, R., Paterson, D.L., & Martin, J.H. (2011). Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(1), 27-36. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x
- Rodríguez, G., Santana, S., Villar, M.C., Martín, R., Martínez, J., / Gil, Á. (2010). Evaluación de la adecuación de la profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica y traumatológica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(1), 17-20. doi: 10.1016/j.eimc.2008.11.011
- Sánchez, T., del-Moral, J.A., Gil, P., Bañuelos, L., Durán, M., & Rodríguez, G. (2017). Efecto de la adecuación a protocolo de la profilaxis antibiótica en la incidencia de infección quirúrgica en apendicetomías. Estudio de cohortes prospectivo. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 85(3), 208–213. doi: 10.1016/j.circir.2016.09.004
- Serra, M.A. (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3), 402-4019. Recuperado de: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2013>
- Skodvin, B., Aase, K., Charani, E., Holmes, A., & Smith, I. (2015). An antimicrobial stewardship program initiative: a qualitative study on prescribing practices among hospital doctors. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 4(24), 1-8. doi: 10.1186/s13756-015-0065-4
- Solano, A., Crespo, V., Vargas, M., Ghisellini, M., Perera, M., & Tabush, C. (1998). Profilaxis antibiótica en pacientes de cirugía y ginecología. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 19 (3-4), 177-180. Consultado el 24 de febrero de 2019, Recuperado de:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29481998000300006&lng=en&tlng=es.

- Solís-Téllez, H., Mondragón-Pinzón, E. E., Ramírez-Marino, M., Espinoza-López, F. R., Domínguez-Sosa, F., Rubio-Suarez, J. F., & Romero-Morelos, R. D. (2017). Análisis epidemiológico: profilaxis y multirresistencia en cirugía. *Revista de Gastroenterología de México*, 82(2), 115–122. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.08.002
- Storey, D. F., Pate, P. G., Nguyen, A. T. T., y Chang, F. (2012). Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital, *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 1(32), 2-8. doi: 10.1186/2047-2994-1-32
- Universidad Nacional de Córdoba. (2015). Guía para la profilaxis antibiótica en cirugía. Recuperado de http://clinicainfectologica2hnc.webs.fcm.unc.edu.ar/files/2018/04/Guia_Profilaxis-Quirurgica.pdf
- Villegas, M.V., Esparza, G., y Zurita, J. (2016). Guía para la implementación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Ecuador: Asociación Panamericana de Infectología (API). Recuperado de: http://www.apinfectologia.com/sdm_downloads/guia-para-la-implementacion-del-proa-a-nivel-hospitalario/
- van Kasteren, M.E.E., Kullberg, B.J., de Boer, A.S., Mintjes-de Groot, J., y Gyssens, I. C. (2003). Adherence to local hospital guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis: A multicentre audit in Dutch hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(6), 1389–1396. doi: 10.1093/jac/dkg264
- Young, B., Ng, T.M, Teng, C., Ang, B., Tai, H.Y., Lye, D. C. (2011). Nonconcordance with Surgical Site Infection Prevention Guidelines and Rates of Surgical Site Infections for General Surgical, Neurological, and Orthopedic Procedures. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(10), 4659-4663. doi:10.1128/AAC.00562-11

Cronograma

2019	Actividad
Febrero	<ul style="list-style-type: none">- Entrega de documentación al CONIS para acreditación de dos de los investigadores (estudiante investigador e investigador principal).
Marzo	<ul style="list-style-type: none">- Entrega del protocolo al CLOBI- Entrega a la coordinación del internado universitario del protocolo de investigación completo y los formularios presentados al CLOBI.
Abril	<ul style="list-style-type: none">- Corrección de las observaciones realizadas por el CLOBI al protocolo de investigación.
Mayo	<ul style="list-style-type: none">- Entrega del protocolo corregido al CLOBI.- Recolección y análisis de datos.- Entrega a la coordinación del internado universitario de un avance sobre el análisis de datos y discusión.
Junio	<ul style="list-style-type: none">- Elaboración del trabajo final.- Entrega a la coordinación del internado universitario de la versión preliminar del trabajo final.- Entrega del trabajo final (versión artículo científico).
Julio	<ul style="list-style-type: none">- Entrega del trabajo final del estudio al CEC (12 de julio) por medio del INF-I- Presentación oral del trabajo final.

Anexos

Anexo I. Protocolo Profilaxis Pre-quirúrgica para Intervenciones en el Servicio de Ortopedia, Hospital México (2018).

PROA-HM-12-10-2018

San José, Costa Rica, 12 de octubre del 2018

Dr. Douglas Montero Chacón
Dirección Médica
Hospital México

Dr. Edgar Méndez Jiménez
Jefatura de Sección Cirugía
Hospital México

Dra. Margarita D'Allanesse
Jefatura de Farmacia
Hospital México

Asunto: Protocolo Profilaxis Prequirúrgica para Intervenciones en el Servicio de Ortopedia

Estimado(s) doctor(es):

Mediante la presente, adjunto el protocolo elaborado por el Grupo PROA, el cual fue presentado en reunión celebrada el día 2 de octubre del presente año y aprobado por el Comité de Infecciones Nosocomiales, el servicio de Ortopedia e Infectología. Para su diseño fue analizada la epidemiología local y de las infecciones del servicio, así como costo efectividad en el plano estratégico de implementación, logística y resistencia bacteriana. Favor oficializar para su ejecución inmediata. Sin otro particular,


Atentamente,



Dr. Carlos Ramírez Valverde

Coordinador PROA/ Asistente de Infectología Hospital México

Cc:/ Dr. Javier Sevilla, Dra. Silvia Beirute, Dr. Ricardo González, Dra. María Paz León, Dr. Edward Guevara, Dr. Alvaro Avilés, Dra. Gabriela Herrera.

	Protocolo para el manejo de profilaxis antibiótica en el Servicio de Ortopedia		
	Fuente: Programa de Optimización de Antibióticos-Hospital México	Se aplica en: Hospital México	En los departamentos de: Enfermería Ortopedia Farmacia Emergencias Sala de Operaciones Recuperación

I. PROPÓSITO:

Para garantizar que todos los pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos de ortopedia que requieren antibióticos pre-quirúrgicos reciban los antibióticos correctos con la dosis y el tiempo recomendados. Esto incluye la re-dosificación intra-operatoria cuando sea necesario.

II. DEFINICIONES:

- A. Profilaxis antibiótica pre-quirúrgica: una dosis única de un antibiótico administrado antes de la incisión de una cirugía/procedimiento que tiene la intención de evitar que los microorganismos establezcan una infección como resultado de la cirugía / procedimiento.
- B. Tiempo de operación: el tiempo desde que el paciente sale del área prequirúrgica hasta el momento de la incisión.

III. ABREVIATURAS

- **SOP:** Sala de operaciones
- **SAMR:** *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

IV. INTRODUCCIÓN

La infección de sitio quirúrgico es una de las complicaciones más costosas de los procedimientos ortopédicos debido a reingresos hospitalarios, hospitalización prolongada, necesidad de procedimientos adicionales, y aumentos significativos en los costos directos de la atención sanitaria (p. Ej., terapia antimicrobiana prolongada)” (Bratzler *et al* 2013) La elección y administración oportuna de los antibióticos pre-quirúrgicos son consecuentes a las acciones que promueven el uso racional y óptimo de antibióticos. Lo anterior previene infecciones de sitio dicha índole y disminuye la morbilidad-mortalidad por complicaciones infecciosas, reduce la duración y el costo de las necesidades de atención médica del paciente, y minimiza las consecuencias adversas para la flora microbiana del paciente o la institución (por ejemplo, EDA por *Clostridium difficile*).

V. ASPECTOS CLÍNICOS Y OPERATIVOS:

- A. La administración adecuada de antibióticos en el período pre-quirúrgico reduce significativamente la incidencia de infecciones del sitio quirúrgico para muchos tipos de cirugía, entre ellas las ortopédicas.
- B. Con el fin de lograr concentraciones óptimas de antibióticos en plasma y tejidos diana, el antibiótico debe administrarse lo más cercano posible de la incisión cutánea inicial, de acuerdo con sus parámetros farmacocinéticos (Cuadro 2).
- C. Este protocolo se realizó con datos epidemiológicos del Hospital México del año 2017 a 2018 a fin de darle solidez a la combinación prequirúrgica recomendada en este documento.
- D. Consulte los tiempos de administración óptimos para los antibióticos comúnmente prescritos como profilaxis de cirugías (Cuadro 2). Se recomienda que las infusiones de antibióticos deben iniciarse y completarse dentro de estos tiempos. Si se necesita administrar un medicamento que no está en la tabla, la enfermera debe usar referencias apropiadas o llamar a la farmacia para determinar el tiempo de infusión adecuado.
- E. Es responsabilidad del cirujano o residente a cargo de la operación prescribir los antibióticos pre-quirúrgicos de acuerdo al Cuadro 1, en caso de ser un antibiótico de uso restringido se deben seguir los lineamientos indicados en la Lista Oficial de Medicamentos (www.ccss.sa.cr/lom) .
- F. La dosis extra de antibióticos intra-operatoria se utilizan en casos de cirugías con una duración mayor de 2 horas (o cuando la duración excede 2 vidas medias del antibiótico) o en casos de pérdidas sanguíneas que superen los 1500 mL (ver cuadro 2).
 - 1. La re-dosificación no es generalmente recomendada sí el paciente posee $Clcr < 30$ mL/min.
- G. El uso de antibiótico post-operatorio, no debe exceder las 24 horas.
- H. Se recomienda no administrar los antibióticos pre-quirúrgicos en el salón de hospitalizados, a menos que el tiempo de administración sea mayor a media hora como para aplicarlo en sala de operaciones. (ver cuadro 2)
- I. Este protocolo elimina el anterior que se utilizaba en ortopedia (Clindamicina y Amikacina concomitantes por 3 días). J. Aseo del paciente:
 - 1. Realizar primero el baño del paciente con jabón neutro.
 - 2. Posteriormente realizar baño con jabón de clorhexidina al 2% (del cuello hacia abajo) en el protocolo de preparación del paciente que será llevado a sala de operaciones 48 horas antes del procedimiento, con una permanencia de 5 minutos en el cuerpo.
- K. La toma del hisopado nasal por Staphylococcus aureus meticilino resistente se realizará en los pacientes con cirugía electiva al momento del ingreso. De acuerdo con el resultado se establecerá la profilaxis prequirúrgica. (Ver cuadro 1)

Cuadro 1. Antibióticos pre-quirúrgicos de elección para procedimientos de ortopedia.

Procedimiento quirúrgico	Hisopado nasal positivo por SAMR	Hisopado nasal negativo por SAMR
<p>Instrumentación de columna</p> <p>Cirugía de reemplazo de cadera y rodilla.</p> <p>Artroscopias con inserción de cualquier implante.</p> <p>Cirugía de tumor con instrumentación</p>	<p>1) Interconsultar a Infectología.</p> <p>2) Vancomicina: 2g IV 2 h antes de la cirugía y luego 1 g cada 8 h IV x 24 horas.</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Gentamicina: 5mg/kg IV una dosis única en el día de la cirugía (máximo 480 mg). (Independiente de la función renal/evitar uso de AINES)</p>	<p>Clindamicina: 600 mg IV preoperatorio al menos 1 hora antes del procedimiento y luego cada 6 h IV x 24horas.</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Gentamicina: 5mg/kg IV una dosis única en el día de la cirugía (máximo 480 mg). (Independiente de la función renal/evitar uso de AINES)</p>
Procedimiento quirúrgico	Antibióticos de elección*	En caso de reacción adversa
<p>Cirugía de osteosíntesis por fractura de cadera</p> <p>Laminectomía</p> <p>Fijaciones internas con reducciones cerradas o abiertas en rodilla, mano o pie.</p> <p>Cirugía de tumor sin instrumentación.</p> <p>Cirugía de amputación.</p> <p>Cirugía de reconstrucción de tejidos y lavado quirúrgico sin fractura*</p>	<p>Clindamicina: 600 mg IV pre-quirúrgico al menos 1 hora antes del procedimiento y luego cada 6 h IV x 24horas.</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Gentamicina: 5mg/kg IV una dosis única en el día de la cirugía (máximo 480 mg). (Independiente de la función renal/evitar uso de AINES)</p>	<p>1) Interconsultar a Infectología.</p>

Procedimiento quirúrgico	
Procedimientos de rodilla, mano o pie que NO impliquen instrumentación o implementación de dispositivos foráneos. Artroscopias sin inserción de implante	No requieren profilaxis

*** La dosis de Gentamicina se basa en el peso real del paciente a menos que se considere obeso (peso actual del paciente >30 % del peso del peso ideal. En dicho caso utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Peso Corporal Ajustado (kg)} = \text{Peso ideal} + 0.4 (\text{Peso actual} - \text{Peso ideal})$$

¿En qué casos damos tratamiento antibiótico de egreso?

- Cirugías contaminadas con exposición ósea (con o sin fractura), se debe prescribir tratamiento como osteomielitis aguda con TMP-SMX 2 comp cada 12 h VO por 1mes posterior a la profilaxis.
- En los pacientes los cuales no existió fractura expuesta o exposición ósea sin fractura, no deben recibir ninguna cobertura antibiótica posterior a la profilaxis ni al egreso

Cuadro 2. Dosis, tiempos de administración e intervalos de re-dosificación para antibióticos pre-quirúrgicos de uso común.

Antibiótico	Dosis recomendada IV	Servicio donde se recomienda administrar	Velocidad de infusión máxima recomendada	Posibles efectos adversos relacionados con administración rápida	¿Cuál es el intervalo de administración recomendado previo a la cirugía?		Intervalo de re-dosificación (desde inicio de dosis preoperatoria)*	¿Qué hacer si el antibiótico prequirúrgico ya se aplicó, pero la Cirugía se atrasó?
					Óptimo	Aceptable		
Cefalotina	2g	SOP	3-5 min	--	30 min	60 min	2 h	Sí el ClCr>30 mL/min y han pasado más de 2 horas desde la aplicación del antibiótico, entonces repetir dosis. Sí el ClCr<30 mL/min y han pasado más de 4 horas, entonces repetir dosis
Clindamicina	<80kg =600 mg ≥80kg =900 mg	Área preoperatoria o salón	300 mg / 10 min	Hipotensión y paro cardiaco	60 min	60 min	6 h	Sí han pasado más de 2 horas desde la dosis prequirúrgica, repetir dosis de 600 mg IV.
Gentamicina	5 mg/kg *** (máximo 480 mg)	Área preoperatoria o salón	60 min	--	60 min	60 min	N/A	Sí han pasado más de 6 horas desde dosis inicial entonces aplicar dosis de 2 mg/kg
Vancomicina	<90kg = 1 g ≥90 kg = 2 g	Área preoperatoria o salón	1 g/ 60 min	Hipotensión, síndrome hombre rojo y paro cardiaco	120 min **	120 min **	12 h	N/A

** Excepcionalmente, en casos de dosis mayores a 1 g de Vancomicina, no es necesario administrar los 2 gramos previos a la incisión. Se recomienda completar 1 g de previo, y posteriormente pasar el otro gramo durante la cirugía.

Cuadro 3. Flujograma: Protocolo para el manejo de profilaxis antibiótica en el Servicio de Ortopedia

Nº	Proceso	Cirujano	Anestesiólogo	Enfermero	Farmacéutico
1	Analiza de acuerdo con las guías clínicas si el procedimiento requiere profilaxis antibiótica y cuál es la más apropiada.				
2	Revisa historia clínica para comprobar que el paciente no presenta alergias.				
3.	Prescribe el antibiótico prequirúrgico.				
4	Valida y despacha la receta médica.				
5	Prepara y aplica el medicamento de acuerdo con los 5 correctos.				
6	Verifica la velocidad y tiempo de administración del antibiótico				
7	<ul style="list-style-type: none"> • Registra la aplicación • Monitorea posibles efectos adversos 				
8	Verifican intervalo de re-dosificación				
9	Vigila que las dosis post-operatorias no supere una duración de 24 horas.				

Referencias

- Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, Dellinger EP, Itani KMF, Berbari EF, Segreti J, Parvizi J, Blanchard J, Allen G, Kluytmans JAJW, Donlan R, Schechter WP,
- Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784–791. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70: 195–283 DOI 10.2146/ajhp120568
- Caja Costarricense del Seguro Social. Lista Oficial de Medicamentos. [Consultado en línea el 15 de enero de 2018) <http://www.ccss.sa.cr/lom>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013. doi 10.2900/85936
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2015. 45° Edición. Virginia: Antimicrobial Therapy, Inc; 2015.
- Global Alliance for Infections in Surgery Working Group. *Surgical Infections.* Nov 2017. Doi: doi.1089/sur.2017.219
- John Hopkins Medicine. Antibiotic Guidelines 2014-2015 [Internet] http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic_guidelines.pdf (acceso 8 de agosto 2018)
- Lexi-Comp, Inc. (Lexi Drugs®). Lexi Comp; Septiembre 20, 2018

Anexo II. Instrumento de recolección de datos para el análisis del cumplimiento o no de la profilaxis antibiótica pre-quirúrgica, según el protocolo establecido por el grupo PROA y el Servicio de Ortopedia del Hospital México.

Código	Edad (años)	Género 1: masculino 2: femenino	Alergia medicamentosa	Hisopado nasal por <i>S. aureus</i>	Peso (kg)	Procedimiento quirúrgico	Profilaxis Antibiótica utilizada				Antibiótico de egreso	Presencia de ISQ
							Antibiótico	Dosis y frecuencia	Tiempo de administración previo a la cirugía	Duración		

Anexo 2. Material elaborado en las rotaciones en el Servicio de Farmacia

- **Farmacia de Medicinas**

- 2.1. Revisión bibliográfica “Leucovorina en el rescate de la toxicidad por Metotrexate” dirigida al personal farmacéutico del Servicio de Farmacia como parte del programa de educación continua.

Leucovorina en el rescate de la toxicidad por Metotrexate

Antecedentes

Los antagonistas del folato se han descrito como parte de los primeros agentes antineoplásicos que se desarrollaron. Su uso terapéutico data desde 1948, donde se describen las primeras remisiones notables tras la aplicación de quimioterapia con antifolatos en leucemias, y que para el año 1963 produjo la primera cura de un tumor sólido, el coriocarcinoma. El interés por la utilización de dichos agentes terapéuticos aumentó, desarrollándose una terapia de combinación curativa para la leucemia linfocítica aguda infantil; siendo el metotrexato (MTX) uno de los fármacos más importantes tanto en el tratamiento sistémico como en la terapia intratecal.^{1,2}

El metotrexato (MTX) se convirtió en el primer agente de esta categoría que demostró efectividad en la cura del cáncer, al administrarse como monoterapia; y que actualmente su utilización sigue siendo importante como parte del régimen de tratamiento de afecciones malignas como leucemias de tipo linfoblástica aguda (LLA), promielocítica aguda, linfocítica granular de células T grandes, leucemia y linfoma meníngeo, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma histiocítico y linfático. Asimismo, su uso en coriocarcinoma/enfermedad trofoblástica maligna y osteosarcoma, también es relevante.¹ La introducción de regímenes de altas dosis de MTX con “rescate” de toxicidad para el huésped por la leucovorina o ácido folínico (folato reducido), amplió aún más la efectividad del MTX a los linfomas sistémicos y del SNC, el sarcoma osteogénico y las leucemias.^{2,3}

Cabe destacar, que además de la actividad antiproliferativa, el MTX también tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, conllevando a su uso en múltiples especialidades como reumatología, dermatología, gastroenterología y ginecología/obstetricia ^{1,2,3}, más en lo que respecta a esta revisión, se limitará al uso del MTX en las áreas de hematología y oncología, específicamente en esta última como indicación terapéutica en osteosarcomas. A su vez, se discutirá la prevención y el tratamiento de la toxicidad a la que los pacientes se ven expuestos tras la utilización de dicho fármaco.

Marco teórico

MTX: generalidades, mecanismos de acción y aspectos farmacocinéticos

El ácido fólico es un factor dietético esencial que, en el organismo, por medio de la reducción enzimática, la dihidrofolato reductasa (DHFR) obtiene cofactores tetrahidrolatos (FH₄), los cuales proporcionan grupos metilo para la síntesis de precursores de ADN (timidilato y purinas) y ARN (purinas). El MTX, actúa en la ruta del ácido fólico, entrando a la célula por medio del transportador de folato reducido. Posterior a su entrada, ocurre una transformación a glutamato catalizada por la poliglutamato sintetasa; uniéndose luego a la DHFR e inhibiendo la misma, causando el agotamiento parcial de los cofactores N⁵⁻¹⁰ metileno FH₄ y N¹⁰ formilo FH₄ requeridos para la síntesis de nucleótidos de purina y TMP, impidiendo finalmente la replicación del ADN. ^{2,4}

En cuanto a aspectos farmacocinéticos, el metotrexato se absorbe fácilmente desde el tracto GI en dosis de menos de 25 mg/m², absorbiéndose incompletamente dosis más altas (pacientes pediátricos: > 40 mg/m² y pacientes adultos: > 80 mg/m²); requiriendo del uso de la vía intravenosa. ^{2,5,6} Las dosis utilizadas en las afecciones onco-hematológicas superan generalmente la dosis oral, siendo de esta manera, relevante ampliar sobre el comportamiento del MTX al ser administrado parenteralmente.

Tras la administración intravenosa, el fármaco desaparece del plasma de manera trifásica: la fase de distribución rápida es seguida por una segunda fase, que

refleja el aclaramiento renal ($t_{1/2}$ de aproximadamente 2–3 h), y una tercera fase ($t_{1/2}$ de 8-10 h), que es la fase terminal de desaparición; la cual se puede ver prolongada por afecciones la insuficiencia renal, y que de darse puede ser responsable de los principales efectos tóxicos del fármaco en la médula ósea, el epitelio GI y la piel.^{2,6} Aunado a la manifestación de toxicidad, la distribución de MTX en espacios corporales, como la cavidad pleural o peritoneal, es lenta; no obstante, si estos espacios se expanden por afecciones como por ejemplo ascitis o derrame pleural, puede existir almacenamiento del fármaco, llevando a un aumento prolongado de las concentraciones plasmáticas y una toxicidad más grave de la médula ósea.^{2,5,6} A nivel del SNC, las concentraciones alcanzadas en el LCR son solo el 3% de la existente a nivel sistémico, por lo que, si se requiere la presencia de fármaco en dicho espacio, es usual que la dosis a administrar sea alta.²

Ahora bien, en lo que respecta a la unión proteica, el 50% de MTX se une a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) y puede ser desplazado de esta por innumerables fármacos, tales como sulfonamidas, salicilatos, tetraciclina, cloranfenicol y fenitoína. Por otro lado, el metabolismo de este fármaco suele ser mínimo, sin embargo, después de altas dosis los metabolitos como el 7-hidroxi-MTX (con potencial nefrotóxico), es detectable. Finalmente, aproximadamente hasta el 90% de una dosis dada de MTX se excreta sin cambios en la orina, principalmente en las primeras 8 a 12 h. Cabe resaltar, que la excreción renal de MTX se produce a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, por lo que, en casos de insuficiencia renal, debe haber un ajuste de dosis, evitando los regímenes de dosis altas.^{2,4,6}

Usos terapéuticos y administración

A continuación, se describe la dosificación del MTX en los diferentes esquemas utilizados para el manejo de alteraciones hemato-oncológicas:

- Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA):

Régimen CALGB 8811 (terapia de combinación):

El esquema consta de cinco fases: fase de inducción (4 semanas), fase de intensificación temprana (4 semanas), fase de profilaxis del SNC y fase de mantenimiento interino (12 semanas), fase de intensificación tardía (8 semanas) y fase de mantenimiento prolongado (repetir cada 28 días hasta 24 meses desde el diagnóstico). El metotrexate se utiliza en tres de las cinco fases antes descritas, y cuya dosis y administración se describe a continuación: ^{6,7}

➤ Fase de intensificación temprana (duración de 4 semanas):

Intratecal: 15 mg en el día 1 de la fase, repetir en 4 semanas

➤ Profilaxis del SNC / fase de mantenimiento interino:

Intratecal: 15 mg en los días 1, 8, 15, 22 y 29

Oral: 20 mg/m² en los días 36, 43, 50, 57 y 64.

➤ Mantenimiento prolongado:

Oral: 20 mg/m² días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas durante 24 meses desde el diagnóstico.

Régimen intensivo de dosis (terapia de combinación): ⁶

IV: 200 mg/m² durante 2 horas, seguido de 800 mg/m² durante 24 horas a partir del día 1, (seguido de rescate con leucovorina) de ciclos de números pares (en combinación con citarabina; alternos con esquema Hyper-CVAD)

➤ Profilaxis del SNC:

Intratecal: 12 mg el día 2 de cada ciclo; la duración depende del riesgo.

➤ Mantenimiento:

IV: 10 mg/m²/día durante 5 días cada mes durante 2 años (en combinación con prednisona, vincristina y mercaptopurina).

Tal y como se describe con anterioridad, el MTX es utilizado tanto por la vía intratecal, intravenosa y oral en el manejo de la LLA. La administración intratecal de MTX, además se ha empleado para el tratamiento o la profilaxis de la leucemia o el linfoma meníngeos y para el tratamiento de la carcinomatosis meníngea. Esta vía de administración logra altas concentraciones de MTX en el LCR y también es efectiva en pacientes cuya enfermedad sistémica se ha vuelto resistente a este antifolato. ² Cabe destacar, que la dosis óptima de quimioterapia intratecal, debe basarse en la edad y

no en el área de la superficie corporal (BSA), pues el volumen de LCR se correlaciona con la edad y no con este último.⁶

- Tratamiento o profilaxis de la leucemia meníngea:

Intratecal: 12 mg (máximo 15 mg/dosis) cada 2 a 7 días; continuar para 1 dosis más allá de la normalización del recuento de células del LCR. ⁶

- Linfoma no Hodgkin:

También se observan efectos beneficiosos en la terapia de combinación de Burkitt y otros linfomas no Hodgkin. En el caso de estos, la dosis y esquema a utilizar se describe a continuación: ^{6,8}

Régimen CODOX-M / IVAC:

Ciclos 1 y 3 de CODOX-M (CODOX-M se alterna con IVAC)

Adultos ≤ 65 años: IV: 300 mg/m² durante 1 hora (en el día 10) seguido de 2700 mg/m² durante 23 horas (con rescate de leucovorina)

Adultos > 65 años: IV: 100 mg/m² durante 1 hora (en el día 10) seguido de 900 mg/m² durante 23 horas (con rescate de leucovorina)

Hyper-CVAD:

Alterna con el régimen de altas dosis de metotrexato/citarabina

IV: 1000 mg/m² durante 24 horas en el día 1 durante ciclos regulares (2, 4, 6 y 8) de ciclos de tratamiento de 21 días o 200 mg/m² en bolo el día 1 seguido de 800 mg/m² durante 24 horas durante los cursos regulares (2, 4, 6 y 8) de los ciclos de tratamiento de 21 días (con rescate de leucovorina)

- Osteosarcoma:

Régimen MAP: ⁶

Adultos ≤30 años: IV: 12 g/m² (máximo: 20 g/dosis) durante 4 horas (seguido de rescate con leucovorina) durante 4 dosis en la fase de inducción (pre-cirugía) en las semanas 4, 5, 9, y 10, y para 8 dosis durante la fase de mantenimiento (post-cirugía) en las semanas 15, 16, 20, 21, 24, 25, 28 y 29 (en combinación con doxorubicina y cisplatino).

Adicional a lo anterior, se han descrito otras combinaciones, intervalos, rangos de edad y dosis (8 a 14 g/m²/dosis) (con rescate con leucovorina).

Finalmente, como parte de las indicaciones terapéuticas del MTX en afecciones onco-hematológicas, se tienen los siguientes usos, aunque estos con categorizados como *off-label*:

- Fase de mantenimiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA): ⁶

Oral: 15 mg/m² una vez a la semana durante 2 años o 20 mg/m² una vez a la semana durante 1 año.

IM: 15 mg/m² una vez a la semana durante 2 años.

- Linfoma del SNC: ^{6,9}

IV: 8000 mg/m² durante 4 horas (seguido de rescate con leucovorina) cada 14 días hasta la respuesta completa o un máximo de 8 ciclos. Si la respuesta es completa, se continua con 2 ciclos de consolidación a la misma dosis cada 14 días (con rescate de leucovorina), seguidos por 11 ciclos de mantenimiento de 8000 mg/m² cada 28 días con rescate de leucovorina o 2500 mg/m² durante 2 a 3 horas cada 14 días para 5 dosis (en combinación con vincristina, procarbazona, metotrexato intratecal, leucovorina, dexametasona y citarabina).

- Sarcoma de tejidos blandos (tumores desmoides, fibromatosis agresiva), avanzado (uso no indicado en la etiqueta): ⁶

IV: 30 mg/m² cada 7 a 10 días (dosis generalmente redondeada a 50 mg) en combinación con vinblastina durante 1 año.

Toxicidad del MTX y rescate con leucovorina

La toxicidad manifestada post-HDMTX es común y se asocia con un mayor riesgo de infecciones e interrupción del tratamiento de mantenimiento, lo que se traduce en una reducción de la tasa de curación.¹⁰ El MTX, como la mayoría de los antimetabolitos, se caracteriza por ser parcialmente selectivo para las células tumorales, destruyendo también las células normales de rápida replicación, esto específicamente durante la fase S del ciclo. Según lo anterior, al ser las células de mayor recambio las más afectadas, el epitelio intestinal y la médula ósea, suelen ser los sitios más afectados y por ende los efectos adversos están relacionados a afecciones en estas células. ²

El perfil de efectos secundarios de MTX varía notablemente según la dosis y la duración del tratamiento, reportándose incluso hasta riesgo de hemorragia espontánea o infecciones de alta gravedad.^{10,2} Generalmente, los efectos secundarios revierten dentro de las primeras dos semanas, mas puede ocurrir una mielosupresión prolongada en pacientes con función renal comprometida que tienen una excreción retardada del fármaco.²

Relacionado a lo anterior, se considera una toxicidad grave cuando el retraso en la eliminación del MTX aumenta la intensidad y duración de los posibles efectos adversos, principalmente **toxicidad renal** (nefropatía cristalina), la cual es la manifestación de toxicidad más grave, y cuyo daño puede tener como pronóstico nefropatía irreversible. Se han propuesto como mecanismos principales de toxicidad a este nivel, el primero de ellos es la reacción anafiláctica que provoca en la mayoría de los casos nefritis intersticial, en segundo lugar, la toxicidad farmacológica directa contra los túbulos y finalmente el resultado de la precipitación de los metabolitos, que provoca afectación mecánica en los túbulos renales. Esta manifestación, se muestra inicialmente como una elevación asintomática de la creatinina sérica, progresando a necrosis tubular y lesión renal más grave.^{4,11,12,13} Además, existen interacciones farmacológicas, que también pueden contribuir a la excreción tardía del MTX, conllevando a la nefrotoxicidad posterior, tal es el caso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), inhibidores de la bomba de protones (IBP's), anfotericina, aminoglicósidos u otros como TMP-SMX.¹³

Por otro lado, otra de las manifestaciones de toxicidad más importante es las relacionadas a nivel gastrointestinal inmediatas como mucositis, diarrea y vómitos.^{11,12} En el caso de la emesis, se estima que esta puede ocurrir en 10% a 30% de los pacientes que reciben HDMTX, incluso cuando se usan los antieméticos apropiados; por lo que como parte del tratamiento de soporte se debe de ir escalando medicación, de modo que se pueda controlar la misma.¹³

Otros de los efectos secundarios más conocidos como parte de las manifestaciones tóxicas, son la depresión de la médula ósea, alteraciones hepáticas, dermatitis y alteraciones neurológicas; manifestándose estas últimas con síntomas significativos como ceguera cortical, hemiparesia y convulsiones.^{10,13} La

administración intratecal de MTX puede conllevar a la manifestación de meningismo y una respuesta inflamatoria en el LCR. ²

Existen otras toxicidades adicionales de MTX no tan comunes, pero que han sido identificadas, tal es el caso de la alopecia, neumonitis intersticial alérgica, oogénesis o espermatogénesis defectuosa, aborto y teratogénesis.

Ahora bien, se ha estudiado que la toxicidad del MTX es concentración y tiempo de exposición dependiente, por lo que, para cada órgano, se ha definido una concentración plasmática umbral límite, a partir de la cual se presentan efectos tóxicos.¹¹ De este modo, el perfil de toxicidad del fármaco varía notablemente en función de la dosis. Debido a esto, es importante clasificar las dosis descritas previamente en los distintos regímenes que contienen MTX, de modo que se determinen aquellas dosis altas, intermedias o bajas:

Cuadro I. Clasificación de dosis de MTX, usos y toxicidad asociada. ¹

Clasificación		Usos	Manifestaciones de toxicidad	Rescate de leucovorina
Dosis alta (HDMTX)	≥ 500 mg/m ²	Profilaxis del sistema nervioso central (SNC) en leucemia y linfoma de alto riesgo. Metástasis leptomeníngeas. Linfoma primario del SNC. Osteosarcoma.	Aumento en los niveles de transaminasas séricas e insuficiencia renal.	Sí (2-3 días de múltiples dosis) [*]
Dosis intermedia	50-500 mg/m ²	Enfermedad trofoblástica gestacional maligna (GTD)	-	Rara vez requerido ^{**}
Dosis baja	<50 mg/m ²	Cáncer de vejiga y mama, tumores desmoides (I.V). Leucemia de linfocitos granulares de células T (LGL), LLA, leucemia promielocítica aguda, micosis fungoides, y varios trastornos inmunes no malignos (V.O). Metástasis leptomeníngeas o profilaxis del SNC en leucemia o linfoma de alto riesgo (I.T).	I.T: toxicidad neurológica. Riesgo bajo de mielosupresión.	No ^{***}

* El rescate exitoso de leucovorina depende de la rápida eliminación renal de MTX, de manera que se requiere un tratamiento previo agresivo, así como la hidratación posterior y la alcalinización urinaria.

**Por lo general, no se requiere hidratación agresiva ni alcalinización urinaria. Las dosis de MTX entre 100 y 500 mg/m² pueden requerir el rescate de leucovorina.

***En el caso de manifestarse mielosupresión tras la administración de MTX vía I.T, algunos expertos recomiendan un curso corto de rescate con leucovorina, particularmente para pacientes con disfunción renal.

Tal y como se muestra en el cuadro anterior, los efectos tóxicos del MTX se pueden paliar administrando leucovorina (también llamada ácido folínico, N5-formil-tetrahydrofolato, factor de citrovorum), la cual es una mezcla racémica de los diastereoisómeros del derivado 5-formilo del ácido tetrahidrofólico ((d, l) -5-formiltetrahydrofolato), una forma reducida de ácido fólico (no requiere reducción por la dihydrofolato reductasa); siendo el isómero l es biológicamente activo.^{2,14} El isómero l de leucovorina (1-5-formiltetrahydrofolato) se metaboliza rápidamente a otros folatos reducidos, incluido el 5-metiltetrahydrofolato (MTHF) y el 5,10-metilentetrahydrofolato (mTHF), los cuales llenan la reserva de folato y continúan el ciclo del ácido fólico. Los anteriores son poliglutamados por folilpoliglutamato sintetasa, lo que aumenta el tamaño y la carga electronegativa del folato y ayuda a retenerlo dentro de la célula. Basándose en lo anterior, es que la acción antagónica de la citotoxicidad producida por el MTX, por parte de la leucovorina, se explica por varios mecanismos, entre los que se encuentra la inhibición competitiva con el fármaco por la entrada dentro de la célula, también por una disminución de la poliglutamicación del MTX por competición por la enzima folilpoliglutamato sintetasa, y por competición directa por la dihydrofolato reductasa, desplazando al medicamento de su sitio de unión.^{14,15}

La administración de dicho antídoto puede prevenir la toxicidad del huésped inducida por el MTX, sin disminuir la actividad antitumoral de este; no obstante, la leucovorina solo puede rescatar células normales que aún no han sufrido daños letales en el ADN, por lo que su administración debe iniciarse dentro de las 24 a 36 horas posteriores al inicio de HDMTX.^{1,13} Cabe destacar, que, si bien dicha coenzima

funciona como antídoto para revertir la toxicidad del agente neoplásico en cuestión, se debe considerar que esta no revierte la neurotoxicidad generada en algunas ocasiones tras su uso. ²

Debido a lo anterior, resulta de gran importancia la determinación del inicio del rescate con ácido folínico, que como se menciona de previo, se han visto resultados satisfactorios comenzando la administración a más tardar a las 36 horas post-infusión de MTX. Según un estudio realizado en pacientes con LLA, el rescate entre las 42-48 horas resultó en una toxicidad considerable, excepto cuando las dosis de MTX utilizadas eran bajas (1 g/m^2) o los niveles séricos del fármaco se mantuvieron bajos a las 24, 30 y 36 horas. El rescate iniciado entre las 30-36 horas fue seguro, evitando la toxicidad solo si los niveles séricos (o el aclaramiento de creatinina) se monitorean de cerca; recomendando realizar un rescate más temprano, si los niveles son más altos de lo previsto. En conclusión, como regla general, en este se recomienda que posterior a la administración de HDMTX ($5-6 \text{ g/m}^2$), el rescate con ácido folínico se comience a las 36 horas, a una dosis de al menos 105 mg/m^2 , siempre procurando individualizar la terapia según factores de riesgo o comorbilidades que posea el paciente. ^{16,17}

Ahora bien, haciendo mención a algunos de sus aspectos farmacocinéticos, la leucovorina se distribuye en todos los tejidos, alcanzando concentraciones en hígado y LCR; con un volumen de distribución del 3.21 L/kg . ^{18,19} Con respecto a esto, cabe mencionar que si bien es cierto la concentración de MTHF (metabolito de la leucovorina) es inferior a la concentración de MTX, posterior a la administración intratecal de este; dosis altas de leucovorina pueden reducir la eficacia del fármaco, por lo que tras la administración intratecal de MTX, solo se deben administrar dosis bajas de leucovorina (3 a 6 mg cada 12 a 24 horas). ¹⁴

Además, su unión a proteínas es de un 35 - 45% y posee un rápido metabolismo intestinal a 5-metiltetrahidrofolato (compuesto activo) antes de la absorción. Con respecto a esto último, el isómero l tiene una vida media significativamente más corta que el isómero d (0,77 horas frente a 6,74 horas, respectivamente), y se convierte rápidamente en MTHF. En ausencia de MTX, los tejidos absorben rápidamente el metabolito MTHF. No obstante, al ser administrado 24 a 48 horas después del citotóxico, el MTHF se absorbe más lento a nivel de los tejidos. Finalmente, la

eliminación es principalmente en orina en 80-90% de la dosis.^{18,19} Un aspecto importante de resaltar, es que la literatura refiere que la leucovorina se elimina mediante diálisis, por lo que debe ser un detalle a considerar en pacientes que estén o sean sometidos a este procedimiento, pues de ser así, es posible que se requiera la administración posterior de algunas otras dosis de ácido fólico.¹³

Con respecto a lo anterior, adicional al rescate con leucovorina, el MTX es poco soluble a pH ácido, y sus metabolitos, 7-OH-MTX y DAMPA, son de seis a diez veces menos solubles que el MTX, respectivamente. Al aumentar el pH de la orina de 6.0 a 7.0, se tiene una solubilidad del fármaco y sus metabolitos de 5 a 8 veces mayor. Debido a esto, es que se recomienda como tratamiento adicional a la administración de dicho antídoto, una hidratación intravenosa y la alcalinización de la orina.¹⁰ Se ha visto, que, tras seguir dichas medidas de soporte, en pacientes con función renal normal, la incidencia de nefrotoxicidad después de HDMTX es inferior al 2%.¹ Asimismo, dentro de las causas de una excreción tardía del MTX, se encuentran la hidratación inadecuada y un pH urinario bajo (adicional a otras causas como acumulación de líquidos en el tercer espacio o insuficiencia renal).¹⁹

Se recomienda que la hidratación del paciente sea al menos 3 litros diarios y se mantenga la alcalinización de la orina (bicarbonato de sodio, dosis de 40-50 mEq por litro de líquido) a un pH ≥ 8 , esto antes y durante la administración del metotrexato, y pH > 7 después de la dosis. Vale la pena resaltar, que la alcalinización urinaria también reduce el riesgo de formación de cristales renales intratubulares, aminorando el daño renal.¹⁹

Retomando los aspectos de su administración y ahondando más en estos, como ya se mencionó, el rescate con leucovorina debe iniciarse a más tardar a las 36 horas posteriores al inicio de la infusión de HDMTX, esto pues la toxicidad para los tejidos normales puede ser irreversible si la misma no se inicia aproximadamente 40 horas después del inicio del metotrexato.^{1,13,16} Se han publicado diversos esquemas de dosificación para esta, pero la mayoría administra **10 mg/m² IV o 15-25 mg/m² por vía oral** (dosis superiores a 25 mg, la biodisponibilidad oral disminuye significativamente, y se prefiere la administración intravenosa) **cada seis horas por 6 a 12 dosis**, hasta que los niveles plasmáticos de MTX sean inferiores de 0,05 a 0,1

μM (ver cuadro I). ^{1,13,19} Cabe destacar, que en la mayoría de los casos la dosis de leucovorina es ajustada, según las concentraciones plasmáticas de MTX; por lo que para la administración adecuada del ácido folínico, se debe entonces llevar a cabo la monitorización a nivel sérico de las concentraciones de MTX alcanzadas (ver cuadro II). Desde 1970 se ha estudiado que los siguientes niveles plasmáticos de MTX, posterior a su infusión, indican un alto riesgo de toxicidad de la médula ósea y de la mucosa gastrointestinal; mas se ha demostrado que el riesgo es mínimo en ausencia de altas dosis de fármacos: ¹

- Niveles superiores de 5 a 10 μM a las 24 horas.
- Niveles superiores de 0.9 a 1 μM a las 48 horas.
- Niveles superiores de 0.1 μM a las 72 horas.

Debido a lo anterior, es mandatorio que todos aquellos pacientes sometidos a HDMTX, sean monitorizados con niveles plasmáticos de MTX después de la administración. El método para llevar a cabo dicho control, es realizar el análisis de niveles cada 24 horas (24, 48 y 72 horas) post-infusión; aunque dependiendo del caso, puede ser necesario un monitoreo más frecuente, pues por ejemplo algunos protocolos han determinado mediciones séricas a las 36 horas (es decir, 12 horas después de finalizar una infusión de 24 horas) o a las 42 horas del inicio de esta; mientras que otros dictan monitorización a las 36 y 60 horas en caso de niveles de alarma a las 24 horas (MTX $>150 \mu\text{M}$) o sospecha clínica de una inadecuada eliminación del fármaco (elevación significativa de la creatinina o reducción de la diuresis a pesar del tratamiento con furosemida). ^{1,13,18,20} Por lo general, se monitorean hasta que los niveles séricos sean menores a 0.1 a 0.2 μM .^{1,18}

La literatura referencia la utilización de nomogramas para el rescate con leucovorina, guiado farmacocinéticamente, posterior a la administración de HDMTX. En la figura 1, en color se muestran las dosis recomendadas de leucovorina, según la concentración plasmática de MTX en cada punto de tiempo después del inicio de la infusión de MTX. Por ejemplo, si a las 60 horas, el nivel MTX es de 100 μM , la dosis recomendada de leucovorina sería de 1000 mg/m^2 cada 6 horas (línea roja), y si a las 100 horas, el nivel MTX cae a 3 μM , la dosis recomendada de leucovorina disminuirá a 10 mg/m^2 cada 3 horas. Las líneas de puntos indican valores extrapolados según el

modelo y la experiencia en ensayos clínicos después de la publicación original. Asimismo, en la misma referencia se describe que la dosis de leucovorina debe aumentarse drásticamente cuando los niveles plasmáticos de MTX se elevan a más de 5 μM en las 42 horas post-infusión de MTX, esto pues la misma debe competir con el fármaco para ingresar a las células, a través del portador de folato reducido, y el objetivo del rescate es lograr una alta concentración intracelular de leucovorina para evitar el daño celular.^{13, 21}

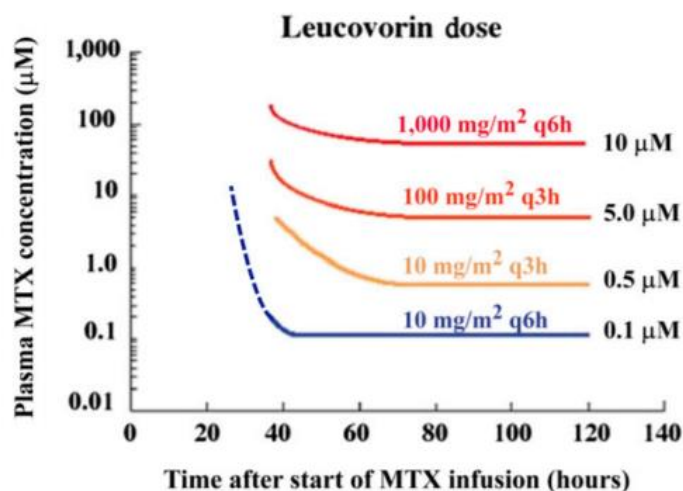


Figura 1. Nomograma para el rescate con leucovorina, según farmacocinética posterior a la administración de altas dosis de metotrexate (HDMTX). Abreviatura: MTX, metotrexato.^{13, 21}

Ahora bien, a partir de otra bibliografía consultada, se tiene el siguiente cuadro, el cual también señala las dosis correspondientes de leucovorina a administrar, en función de los niveles plasmáticos de MTX alcanzados por el paciente. El mismo, define la excreción del MTX presentada por el paciente, según los niveles en plasma de fármaco medidos, a partir de las 24 horas post-infusión; ya que como se mencionó anteriormente el conocer la eliminación renal del fármaco, es de suma importancia para disminuir la toxicidad del MTX, pues el rescate exitoso de leucovorina, depende de la rápida eliminación de este.¹⁰

Cabe destacar que el cuadro II refleja las dosis generales reportadas en diferentes monografías del ácido folínico, así como lo descrito en el prospecto de la leucovorina utilizada a nivel institucional, por lo que es importante mencionar, que según el protocolo a seguir, las mismas pueden verse modificadas.

Cuadro II. Dosis de leucovorina (ácido folínico) según niveles plasmáticos de metotrexate (MTX) ^{18,19,22,23}

Excreción de MTX	Tiempo post-infusión (horas)	Niveles plasmáticos de MTX ($\mu\text{mol/L}$) y dosis de leucovorina a administrar*	
<i>Normal</i>	24	≤ 10	V.O, I.M, I.V: 15 mg cada 6 horas durante 60 horas (10 dosis), iniciando 24 horas post-infusión de MTX
	48	≤ 1	
	72	≤ 0.2	
<i>Demora tardía</i>	72	> 0.2	V.O, I.M, I.V: continuar con 15 mg cada 6 horas hasta que el nivel de MTX sea $< 0.05 \mu\text{mol/L}$
	96	> 0.05	
<i>Demora temprana y/o lesión renal aguda**</i>	24	≥ 50 o Duplicación del nivel de creatinina sérica	I.V: 150 mg cada 3 horas hasta que el nivel de MTX sea $< 1 \mu\text{mol/L}$, luego 15 mg cada 3 horas hasta que el nivel sea $< 0.05 \mu\text{mol/L}$
	48	≥ 5	

* Los valores mostrados son compatibles con la presentación *Leucovorina Libra 50*, utilizada a nivel institucional. Adicional al rescate señalado, se debe implementar terapia de hidratación concomitante (3 L/día) y alcalinización urinaria con dosis de bicarbonato de sodio ajustada para mantener el pH de la orina de 7 o más).

** Se requiere hidratación continua y alcalinización urinaria hasta que los niveles séricos de MTX sean $< 0,05 \mu\text{mol/L}$, y se haya resuelto la insuficiencia renal. ²³

Parte de la variabilidad en la definición de la dosis de leucovorina por administrar, en la literatura se encuentran otras tablas, en las cuales se muestran la

dosificación del rescate de leucovorina, pero en función de la dosis de MTX administrada; las cual se resume a continuación:

Cuadro III. Dosis de leucovorina (ácido folínico), según dosis y tiempo de administración de metotrexate. ¹⁴

Dosis y tiempo de administración de MTX	Dosis de leucovorina	Momento de administración del rescate con leucovorina
1.5 a 7.5 g I.V durante 6 horas	15 mg I.V cada 3 horas (2 dosis), luego 15 mg V.O cada 6 horas (7 dosis)	18 horas post-infusión del MTX
8 a 12 g/m ² I.V durante 4 horas	10 mg V.O cada 6 horas (10 dosis)	10 horas post-infusión del MTX
1 g/m ² I.V durante 24 horas	15 mg/m ² I.V cada 6 horas (2 dosis), luego 3 mg/m ² V.O cada 12 horas (3 dosis)	36 horas post-infusión del MTX

El siguiente cuadro, muestra una recopilación reciente (año 2017) de referencias bibliográficas, que en su conjunto describen la dosis apropiada de ácido folínico, específicamente en la prevención de la neurotoxicidad, según la dosis utilizada de MTX.

Cuadro IV. Pautas actuales para dosis apropiadas de ácido folínico en la prevención de la neurotoxicidad, según los protocolos de tratamiento no asociados con la neurotoxicidad. ^{16,24,25,26}

Dosis de MTX, infusión de 6-24 h	Dosis de rescate de leucovorina, iniciando entre las 24-36 h
1 g/m ²	60 mg/m ²
2.5 g/m ²	75 mg/m ²
5 g/m ²	105 mg/m ²
5 g/m ² + ITMTX*	150 mg/m ²
6 g/m ²	150 mg/m ²
6-8 g/m ² + ITMTX*	75 mg/m ² + 15 mg/m ² cada 6 horas
8 g/m ²	180 mg/m ²
12-20 g/m ²	300 mg/m ²
33.6 g/m ²	272 mg/m ²

*ITMTX: metotrexate intratecal

Ahora bien, si se quiere ahondar más específicamente en cuanto al rescate de leucovorina utilizado, tras la exposición de MTX, según el tipo de patología hemato-oncológica, el siguiente cuadro describe las mismas y se expone como una guía a seguir en el manejo y prevención de la toxicidad en el paciente. El mismo, se basa en la recopilación de diferentes protocolos, pues hasta la fecha se ha utilizado una variedad de diferentes esquemas de dosis ácido folínico; no obstante, tal y como lo menciona el estudio EURAMOS-1 no hay evidencia que sugiera que esto influya en el resultado general, por lo que cada institución puede seguir su protocolo habitual para el rescate.^{27,28,29}

Cuadro V. Dosis de leucovorina (ácido folínico) según niveles plasmáticos de metotrexate (MTX) en casos de sobreexposición^{19,22}

Tiempo (horas)	Niveles plasmáticos de MTX (µmol/L) y dosis de leucovorina a administrar			
	0.1 a 1	1 a 10	≥10 a <100	≥100
24	-	I.V o V.O: 10 mg/m ² cada 3 o 6 horas.	I.V: 100 mg/m ² cada 3 o 6 horas	I.V: 1000 mg/m ² cada 6 horas
48	-	I.V: 100 mg/m ² cada 6 horas o 10 mg/m ² I.V o V.O a 100 mg/m ² I.V cada 3 horas	I.V: 100 mg/m ² cada 3 horas	I.V: 1000 mg/m ² cada 6 horas
72	I.V o V.O: 10 mg/m ² cada 3 a 6 horas	10 mg/m ² I.V o V.O a 100 mg/m ² I.V cada 3 horas	I.V: 100 a 1000 mg/m ² IV cada 3 a 6 horas.	

* Las dosis presentadas son dosis fuera de etiqueta, siendo una dosificación generalizada derivada de cifras de referencia de nomogramas.

En resumen, según todo lo descrito, la monitorización de los niveles plasmáticos de MTX, así como la administración del rescate de leucovorina, congruente a estos en cuanto a dosis y frecuencia; son la base fundamental para un adecuado manejo del paciente expuesto a toxicidad por dicho antineoplásico. Es por esta razón que en la literatura se puede encontrar algunos esquemas propuestos para el control de

pacientes con enfermedades hematológicas tratados con MTX; y que vale rescatar como un posible algoritmo a seguir para la monitorización de este y otro tipo de paciente a los cuales se les dosifica HDMTX.

La figura 2, ejemplifica la monitorización a seguir en pacientes con linfoma no-Hodking, llevada a cabo en un hospital de España. En resumen, inicialmente la toma de muestra de plasma se realiza a las 24 h post-infusión; administrando la dosis rescate de leucovorina. Posterior a esto, si la concentración plasmática de MTX es inferior a $1\mu\text{M}$ (umbral propuesto como seguro, mediante estimación bayesiana se calcula la concentración a las 48 h), y si la concentración predicha es menor de $0,05\mu\text{M}$, la monitorización habrá concluido. Al contrario, si la concentración predicha a las 48 h supera al umbral de toxicidad establecido, se tomará una nueva muestra plasmática a las 48 h, a las 72 h y cada 24 horas hasta que las concentraciones de MTX desciendan por debajo de $0,05\mu\text{M}$. Si la concentración plasmática determinada a las 24 h excede la concentración propuesta como segura, se establecerá otro rescate (superrescate) con ácido folínico, y otras medidas de soporte de ser necesario; monitorizando hasta alcanzar concentraciones plasmáticas de MTX seguras.¹¹

Una vez administradas las dosis rescate de leucovorina, la respuesta esperable ante esta, es por ende una disminución de toxicidad, siendo la creatina sérica, una medida clínicamente útil para medir la respuesta del paciente ante el antídoto; esto pues como se describió anteriormente, el MTX se elimina principalmente por el riñón, por lo que un aumento en la concentración de creatinina sérica y otros parámetros por encima de los valores normales, indican una posible disfunción renal y una eliminación retardada del medicamento; lo que conlleva a la continuación de daño a causa del MTX en el organismo; siendo una respuesta clínica indeseada. Aunado a esto, la continuación de la monitorización del MTX en plasma, es un indicador fiable de nefrotoxicidad, pero presenta la desventaja de que puede ser un factor limitador para la medición de otras toxicidades. Lo más recomendable, adicional a estas dos mediciones, es realizar la monitorización del pH, rendimiento de la orina y evaluar las membranas mucosas dos veces al día para detectar signos de inflamación, a causa de otro tipo de daño asociado.^{12,15}

No se debe olvidar, que no sólo un rescate inadecuado del ácido folínico, como resultado de usar una dosis baja o inadecuada de este y/o retrasar significativamente el inicio del rescate; puede conllevar a daño por toxicidad del MTX, sino que siempre existirá una serie de factores importantes asociados al paciente, como por ejemplo la presencia previa de daño renal causado por fármacos y/o el uso concomitante con otros que pueden modificar los niveles séricos de MTX. Y que incluso dosis bajas de MTX administradas durante un período prolongado, puede verse como un factor de riesgo para manifestar efectos adversos, especialmente neurotoxicidad. ¹⁶

Por último, en cuanto al modo de administración del ácido folínico, inicialmente se debe mencionar que las vías de administración aprobadas son la intramuscular (I.M), inyección o perfusión I.V (de 15 minutos a 2 horas). No es recomendable su uso intratecal; y en el caso de la vía oral, la dosis no debe ser > 25 mg ni tampoco puede ser utilizada en presencia de náuseas o vómitos. ^{18,19}

Según la presentación con la cuenta la Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital México (*Leucovorina Libra 50*), dicha formulación se reconstituye con 5 mL de agua bacteriostática para inyección, de modo que se obtenga una solución de 10 mg/mL. En este punto, es de suma importancia corroborar si el diluyente contiene o no alcohol bencílico, pues si contiene este, sólo puede usarse en dosis inferiores a 10 mg/m², de modo que, si se requiere dosis superiores a esta, se puede preparar utilizando agua estéril para inyección. No está de más resaltar, que también la leucovorina es compatible con suero fisiológico (en algunas referencias bibliográficas indican que no hay suficiente evidencia de la compatibilidad en dicho suero), dextrosa 5% y Lactato Ringer. En este caso, se describe que una vez reconstituida la leucovorina en agua estéril para inyección o agua bacteriostática para inyección, para ser administrada intramuscularmente, se debe disolver en suero fisiológico o dextrosa al 5 % (se prefiere este último) a obtener concentraciones de 3 mg/mL o 5 mg/mL. En caso de requerirse la vía intravenosa directa, una vez reconstituida se puede proceder a aplicar la dosis, asegurándose que no sea administrada a una velocidad >160 mg/minuto; y si se desea aplicar bajo infusión intermitente, tras la reconstitución, se debe diluir con 100-500 mL de suero fisiológico o dextrosa al 5%, y aplicar la dosis a la velocidad indicada por el médico. ^{18,19,22,23,30}

Cuadro VI. Método de preparación y administración de leucovorina.^{18,19,30}

Vía de administración	Preparación	Estabilidad
Reconstitución inicial: <i>disolver con 5 mL de agua estéril para inyección (10 mg/mL)</i>		
<i>I.M</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reconstitución inicial 2. Diluir con 16 mL de NaCl 0,9% o D5% (3 mg/mL) o 10 mL (5 mg/mL) 	Reconstituido con: Diluyente sin preservante (agua estéril para inyección): uso inmediato.
<i>I.V</i>	Reconstitución inicial	Diluyente con preservante (agua bacteriostática para inyección): 7 días.
<i>Infusión intermitente</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reconstitución inicial. 2. Diluir con 100-500 ml de NaCl 0,9% o D5% 	NaCl 0,9%, D5%: 90% de su potencia por 24 horas.

Finalmente, con respecto a su conservación y estabilidad, este debe de mantenerse a temperatura ambiente (no superior a los 30 °C) y protegido de la luz.^{15,16,18} Una vez reconstituido debe de ser utilizado de inmediato, esto si el diluyente no contiene preservantes, en contra parte de si posee estos, que conserva estabilidad por 7 días, siempre y cuando se mantenga a temperatura ambiente (entre 4 - 25°C). En el caso de aquellas soluciones que sean preparadas en D5%, suero fisiológico o Lactato Ringer, estas mantienen un 90% de su potencia si son utilizadas dentro de las 24 horas siguientes una vez preparadas, de igual forma, manteniéndose a temperatura ambiente.²²

Farmacogenética/farmacogenómica: polimorfismos asociados con la manifestación de toxicidad del MTX

Desde hace algunos años, el estudio de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), han revelado datos de asociación genética de cientos de enfermedades y la toxicidad o eficacia de varios fármacos. En el caso de la farmacogenética, esta ha sido clave, ya que la respuesta de cada individuo al mismo tratamiento se puede heredar parcialmente, pues dentro de los datos recolectados, se ha demostrado que la respuesta de los pacientes tras la administración de un fármaco, varía significativamente - en cuanto a farmacocinética y/o patrones de toxicidad se refiere-,

según alteraciones en la secuencia de genes implicados en la absorción de fármacos, el metabolismo, la excreción, el transporte celular y/o ruta o diana molecular. ^{1,31}

En el caso en cuestión, tras realizar una predicción individual de la toxicidad de MTX y el impacto de los polimorfismos genéticos en la eficacia y seguridad del mismo, se ha encontrado que la farmacogenética puede influir en la respuesta a los antifolatos y sus efectos tóxicos. El polimorfismo C677T del gen MTHFR, produce un cambio de alanina por valina en el codón 222, correspondiendo a una variante de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR); lo que genera una reducción en la actividad de la enzima que genera N 5-10 metileno FH₄, el cofactor para la timidilatosintasa (TS); por lo que aumenta la toxicidad de MTX. ^{2,31,32} Las consecuencias clínicas de dicha alteración, se basan en un aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína, la cual se considera un factor de riesgo para enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y oclusión vascular. ^{12,31}

Por otra parte, se tiene que otras variables genéticas como por ejemplo el polimorfismo CCND1 (ciclina D1) G870A. La CCND1 puede regular el nivel de proteína DHFR y generar resistencia al metotrexato (MTX) o interferir con la citotoxicidad del MTX, por lo que se ha estudiado como un posible marcador genético para la predicción de la hepatotoxicidad asociada a MTX. ³³

Para finalizar, se ha descrito que la trisomía 21 (síndrome de Down) parece estar relacionada con una mayor acumulación celular de MTX, esto debido a la presencia de copias adicionales del portador de folato reducido SLC19A1, que se encuentra en el cromosoma 21. Lo anterior, aumenta la susceptibilidad a la toxicidad sistémica del antineoplásico. Como resultado a el impacto de la genética en cuanto a la sensibilidad o susceptibilidad para manifestar o no toxicidad tras la administración de MTX, es que diferentes protocolos en diferentes países, incluyen recomendaciones de reducción de dosis en algunos casos, como por ejemplo en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes con síndrome de Down. ^{1,34}

Monitorización y seguimiento terapéutico de fármacos: en el contexto de monitorización de niveles plasmáticos de MTX

El término de monitorización terapéutica de fármacos (MTF o TDM, por sus siglas en inglés *Therapeutic Drug Monitoring*), es una práctica que en los últimos años ha generado un impacto positivo en los diversos tratamientos farmacológicos, pues ha permitido optimizar el uso de medicamentos, y mejorar la terapia de los pacientes. Según la *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* (IATDMCT), la MTF es una especialidad clínica multidisciplinaria, cuyo objetivo es brindarle calidad en la atención al paciente, mediante el ajuste individual de dosis de aquellos fármacos en los que se ha mostrado evidencia o experiencia de mejorar el resultado clínico en poblaciones generales o especiales, ya sea desde estudios en farmacogenética *a priori* y/o en medición *a posteriori* de las concentraciones en sangre de los fármacos y/o biomarcadores (monitoreo farmacocinético y/o farmacodinámico, respectivamente); siendo este último aspecto del cual se ocupa dicho apartado.³⁵

En este punto, a pesar de catalogarse dicho ejercicio como interdisciplinario, en países como España, actualmente en la mayoría de los hospitales, es el profesional farmacéutico quien lleva a cabo la monitorización farmacocinética de medicamentos, efectuando recomendaciones de dosis, según los resultados obtenidos de los niveles en fluidos biológicos y de la situación clínica del paciente.³⁶ La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, implementó la creación del Grupo Español de Farmacocinética Clínica y Farmacogenética (PK.Gen) constituido por farmacéuticos especializados en el área, que forman parte de las Unidades de Farmacocinética Clínica, ubicadas en diferentes centro de salud; y cuyo fin es optimizar la farmacoterapia en grupos especiales de pacientes y/o fármacos; determinado la misma como una responsabilidad en el uso de medicamentos.³⁷

A pesar de que no se localizó literatura propiamente dicha sobre los métodos de monitorización de niveles plasmáticos de MTX, junto a al respecto ajuste de dosis rescate con leucovorina, en función de estos; se tiene información que respalda el papel del farmacéutico en el exterior, en cuanto al uso racional de los medicamentos

y la optimización de la farmacoterapia del paciente; haciendo uso de herramientas de este tipo.

Lo anterior, instaura un precedente para que se amplié el horizonte a nivel institucional, y quizá a futuro se logró contar con un centro de monitorización dirigido por farmacéuticos, siempre procurando como objetivo el brindar calidad en los servicios de salud a los asegurados.

Conclusiones y recomendaciones finales

Al concluir la revisión bibliográfica, se rescatan algunos puntos de gran importancia, procurando seguir algunos de ellos, siempre en aras de brindarle calidad en la atención al paciente expuesto a altas dosis de MTX; o bien a aquel que manifiesta toxicidad inesperada tras la administración de este.

- Tras la administración de HDMTX, es indispensable la monitorización del nivel de MTX en suero, así como el control de otros perfiles bioquímicos y serológicos de rutina, como la medición de la creatinina sérica.
- El rescate leucovorina es mandatorio en pacientes sometidos a HDMTX o que hayan demostrado previa predisposición a manifestar toxicidad a ante este, y su administración debe de iniciarse entre las 24-36 horas después del inicio del metotrexato. En el caso del rescate con leucovorina brindado en el Hospital México, se recomienda una administración más temprana a las 36 horas post-infusión (considerando el rango de 24-36 horas), de modo que la administración de la primera dosis no se vea comprometida por agentes externos al paciente (administración a destiempo debido a cambios de turnos u olvidos por parte de enfermería y/o paciente ambulatorio), y se cuente con un período ventana, para así evitar daños irreversibles por toxicidad.
- Se brindan de referencia para la dosificación de leucovorina, los cuadros descritos en dicha revisión, ya que estos datos son recopilados de referencias bibliográficas de evidencia científica, que a su vez describen dosis utilizadas según protocolos internacionales, y que además son compatibles con la presentación de leucovorina utilizada a nivel institucional.

- Adicional a la administración del rescate con ácido fólico, el tratamiento de soporte como hidratación y alcalinización urinaria, es clave para aumentar la eliminación del MTX y minimizar los efectos tóxicos.
- El uso de la glucarpidasa ha demostrado gran efectividad en el rescate de toxicidad por MTX, principalmente la nefrotoxicidad, por lo que a futuro se podría evaluar su consideración como una buena alternativa terapéutica.
- El papel del farmacéutico en la monitorización de los niveles de toxicidades de los medicamentos, como el caso de MTX, es clave para el manejo del paciente expuesto a este, de modo que, en conjunto con el médico, participe en la toma de decisiones en cuanto a la dosificación de leucovorina requerida por el paciente; procurando a su vez una buena utilización y un uso racional de la misma; siempre en aras de salvaguardar la vida del paciente.

Bibliografía

1. Ann S, LaCasce, MD. Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate. Drug Information Lexicomp® [Internet]. Topic 1155 Version 31.0. USA: Wolters Kluwer [citado 2019 enero 7]. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose-methotrexate?search=therapeutic%20use%20metrotexate&source=search_result&selectedTitle=2~149&usage_type=default&display_rank=1
2. Wellstein A, Giaccone G, Atkins MB, Sausville EA. Cytotoxics Drugs. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics [Internet] 13 edición. Nueva York, NY: McGraw-Hill; 2018 [citado 2019 enero 7]. Disponible en: <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?sectionid=172486857&bookid=2189&jumpsectionID=194556005&Resultclick=2#1154988583>
3. Quintanilla J, Romero G, Tejada F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Rev Clín Med Fam [Internet]. 2016 [citado 2019 enero 8]; 9 (3): 159-166. Disponible en:

<http://www.revclinmedfam.com/PDFs/8e6b42f1644ecb1327dc03ab345e618b.pdf>

4. Zamarripa K, Mejía JA. Retraso en la eliminación de metotrexato en un paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Mexicana de Pediatría* [Internet]. 2017 [citado 2019 enero 8]; 84 (6): 245-247. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp176g.pdf>
5. Methotrexate. Cancer Ontario ® [Internet]. 2017 [citado 2019 enero 14]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44166>
6. Methotrexate. Drug Information Lexicomp ® [Internet]. Topic 9630 Version 292.0. USA: Wolters Kluwer [citado 2019 enero 9]. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/methotrexate-drug-information?sectionName=Adult&topicId=9630&search=metotrexato&usage_type=panel&anchor=F194560&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F194560
7. National Comprehensive Cancer Network ®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. Version I.2018; 2018 [citado 2019 enero 8]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
8. National Comprehensive Cancer Network ®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version II.2019; 2018 [citado 2019 enero 8]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
9. National Comprehensive Cancer Network ®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers. Version II.2018; 2018 [citado 2019 enero 9]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
10. Ferdous SA, Akhter A, Nahar K, Islam A High. Dose Methotrexate and Leucovorin Rescue Therapy in Childhood Malignancies: Experience in Resource-Limited Country. *Bangladesh J Child Health* [Internet]. 2017 [citado 2019 enero 15]; 41 (1): 15-23. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/319202892_High_Dose_Methotrexate_and_Leucovorin_Rescue_Therapy_in_Childhood_Malignancies_Experience_in_Resource-Limited_Country

11. Fernández MJ, Alós M, Ezquer J. Monitorización farmacocinética del metotrexato en infusión de 24 horas en una población adulta afectada de linfoma no Hodgkin. *Farm Hosp* [Internet]. 2004 [citado 2019 enero 6]; 28 (6): 433-439. Disponible en: <https://www.sefh.es/fh/2004/n6/7.pdf>
12. Perriñez L, Pérez O, Pazo F, Crespí M. Acute toxicity of high doses of methotrexate in treatment of ALL in children: a case study. *Farm Hosp* [Internet]. 2009 [citado 2019 enero 6]; 33 (3): 172-178. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/science/article/pii/S1130634309711596>
13. Howar SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist* [Internet]. 2016 [citado 2019 enero 7]; 21: 1-12. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/early/2016/08/05/theoncologist.2015-0164.full.pdf>
14. Leucovorin. Clinical Key ® [Internet]. 2018 [citado 2019 enero 20]. Disponible en: https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-34
15. Fernández MJ, Alós M, Terol MJ. Manejo de la intoxicación por metotrexato: a propósito de un caso. *Farm Hosp* [Internet]. 2004 [citado 2019 enero 8]; 28 (7): 371-374. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Maria_Terol2/publication/242700523_Manejo_de_la_intoxicacion_por_metotrexato_a_proposito_de_un_caso/links/564505e308ae9f9c13e5b0be/Manejo-de-la-intoxicacion-por-metotrexato-a-proposito-de-un-caso.pdf
16. Cohen IJ. Neurotoxicity after high-dose methotrexate (MTX) is adequately explained by insufficient folinic acid rescue. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2017 [citado 2019 enero 19]; 79: 1057-1065. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28455583>

17. Cohen IJ, Wolff JE. How Long Can Folinic Acid Rescue Be Delayed After High-Dose Methotrexate Without Toxicity? *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2014 [citado 2019 enero 19]; 61: 7-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038885>
18. Leucovorin. Cancer Ontario ® [Internet] 2016 [citado 2019 enero 14]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/43961>
19. Leucovorin. Drug Information Lexicomp ® [Internet]. Topic 9548 Version 192.0. USA: Wolters Kluwer [citado 2019 enero 9]. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/leucovorin-drug-information?sectionName=Adult&topicId=9548&search=leucovorin&usage_type=panel&anchor=F187366&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F187366
20. Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Protocolo para el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de alto riesgo BCR/ABL negativa en adultos (LAL-AR/2011). Versión 2013. España: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2013 [citado 2019 enero 15]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/CRD-PROTOCOLO-LAL-AR-2011.pdf>
21. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *The Oncologist* [Internet]. 2006 [citado 2019 enero 20]; 11 (6): 694-703. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/11/6/694.full.pdf+html>
22. Monografía de producto: Leucovorina Libra 50. Laboratorios LIBRA S.A. Montevideo, Uruguay.
23. Leucovorin. DynaMed Plus [Internet]. Record No. T233152. UK: Ipswich [citado 2019 enero 20]. Disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T233152/Leucovorin#Dosing---Indications>

24. Cohen IJ. Defining the appropriate dosage of folinic acid after high-dose methotrexate that will prevent neurotoxicity without rescuing malignant cells in the central nervous system. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2004 [citado 2019 enero 20]; 26:156–163. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15125607>
25. Shkalim-Zemer V, Ash S, Toledano H, Kollender Y, Issakov J, Yaniv I, Cohen IJ. Highly effective reduced toxicity dose-intensive pilot protocol for non-metastatic limb osteogenic sarcoma (SCOS 89). *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2015 [citado 2019 enero 22]; 76: 909-916 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365289>
26. Edelmann MN, Daryani VM, Bishop MW, Liu W, Brinkman TM, Stewart CF, Mulrooney DA, Kimberg C, Ness KK, Cheung YT, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, Krull KR. Neurocognitive and patient reported outcomes in adult survivors of childhood osteosarcoma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 [citado 2019 enero 22]; 2:201–208. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583357>
27. Whelan J.S, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM, Krailo M et al. EURAMOS-1, an international randomized study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Annals Oncol* [Internet]. 2017 [citado 2018 enero 22]; 26: 407-414. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25421877>
28. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *The Lancet Oncol* [Internet]. 2016 [citado 2018 enero 22]; 17: 1396-1408. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30214-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30214-5/fulltext)
29. European Science Foundation, Clinical Trials Unit, Cure Search, European Osteosarcoma Intergroup et al. EURAMOS-1 Protocol Version 4.0; 2015 [citado

- 2019 enero 22]. Disponible en:
http://www.euramos.org/media/1258/euramos1_protocol.pdf
30. Centro de Información de Medicamentos, Hospital México. Folinato. Manual de Inyectables. Adultos.
31. Romero C, Gómez A, Gómez PE, Casas MC, Briceño I. Gene polymorphism frequency of c677t (rs1801133) MTHFR in colombian population. *Colombia Médica* [Internet]. 2015 [citado 2018 enero 16]; 46 (2): 75-79. Disponible en: <https://www.redalyc.org/html/283/28340049006/>
32. Yang L, Hu X, Luhang X. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms on methotrexate-induced toxicities in acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Tumor Biology* [Internet] 2012 [citado 2019 enero 18]; 33 (5): 1445-1454. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-012-0395-2>
33. Xue Y, Rong L, Tong N, Wang M, Zhang Z, Fang Y. CCND1 G870A polymorphism is associated with toxicity of methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet] 2015 [citado 2018 enero 17]; 8(9): 11594-11600. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26617896>
34. Montenegro B, Campbell M, Rodríguez N. Leucemia linfoblástica aguda en pacientes portadores de síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* [Internet] 2012 [citado 2019 enero 17]; 83 (1): 58-67. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000100007
35. Escobar L. Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. *Rev Med Clin Condes* [Internet] 2016 [citado 2019 enero 20]; 27 (5): 605-614. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300864>
36. Elberdín L, Outeda M, Salvador P, Martín MI. La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF. *Farm Hosp* [Internet] 2014 [citado 2019 enero 20]; 38 (2): 83-85.

37. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. SEFH [Internet]. Madrid: SEFH; s.f [citado 2019 enero 20]. Disponible en: <http://blog.sefh.es/la-farmacocinetica-clinica-grupo-pk-gen/>

- **Farmacia de Cirugías y Cuidados Intensivos**

2.2. Informe de resultados: Educación al paciente con egreso, con terapia anticoagulante, en la Farmacia de Cirugías y Cuidados Intensivos, del 04 de febrero al 15 de febrero.

Objetivo del proyecto

Determinar la duración de la educación brindada al paciente con egreso y con terapia anticoagulante, por parte del profesional farmacéutico de la Farmacia de Cirugías y Cuidados Intensivos.

Población en estudio

Pacientes con egreso y con terapia anticoagulante, en los servicios que cubre la Farmacia de Cirugías y Cuidados Intensivos.

Metodología

Se realizó un material educativo (*brochure*) con información sobre la Enoxaparina y la Warfarina, con el fin de entregárselo al paciente que recibiera la educación sobre la terapia anticoagulante. Esta constaba de entablar una conversación con el paciente y/o familiar (si estaba presente), donde se tocarán puntos, tales como:

- ¿Qué es la terapia anticoagulante?: explicación breve de la anticoagulación, nombre y función de los medicamentos prescritos (Enoxaparina y Warfarina).
- Características o generalidades de los medicamentos prescritos: nombre, presentaciones o forma farmacéutica, modo de administración (en el caso de la Enoxaparina, se realizaba toda la explicación sobre su aplicación) y

consideraciones en caso de olvidar la aplicación o toma de una dosis, restricciones e interacciones a tomar en cuenta durante la toma del medicamento (en el caso de la Warfarina), almacenamiento de los medicamentos, medio correcto para su posterior descarte; y otras consideraciones que surgieran conforme se iba educando al paciente. Cabe destacar, que el material educativo sirvió para guiar la conversación con el paciente.

- Atención de dudas, preguntas u observaciones realizadas por el paciente y/o familiar.

La identificación de los pacientes a educar, se llevó a cabo mediante la recepción de recetas de egreso a la farmacia. Una vez preparados los medicamentos del paciente con egreso, se visitaba al servicio de hospitalización correspondiente para realizar la entrega de estos al jefe de enfermería o encargado de los egresos, el cual se encargaba de firmar “recibido” en la receta. Además, se retiraban las colillas del asegurado, con el fin de concluir la entrega de su medicación. Posterior a esto, se visitaba la cama del paciente para brindarle educación sobre su medicación, y en la mayoría de los casos hacerle la entrega personalmente de la bolsa con los medicamentos.

Al finalizar la educación al paciente, se procedía a anotar las iniciales del paciente, su edad, servicio al que pertenecía, número de cama, presencia de discapacidad (auditiva, visual, de movimiento, entre otras), tiempo de inicio y tiempo final de la educación, y consultas u observaciones realizadas por el paciente y/o el familiar (si este estaba presente).

Resultados

Al tabular los datos recolectados, se tienen los siguientes resultados:

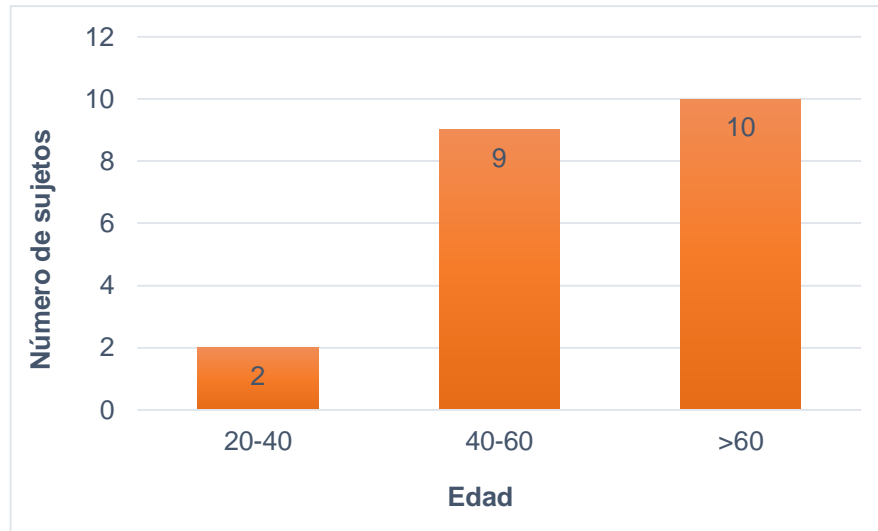


Figura 1. Distribución de los pacientes egresados que recibieron educación sobre la terapia anticoagulante, según edad.

Según la figura 1, la mayoría de los pacientes que recibieron educación superaban los 60 años. Cinco de los diez pacientes con una edad mayor a esta tenían más de 70 años, por lo que resultaba esencial que al recibir la educación estuvieran acompañados por un familiar o cuidador, pues en la mayoría de los casos, estos eran los encargados de la administración del tratamiento, incluyendo la aplicación de la Enoxaparina.

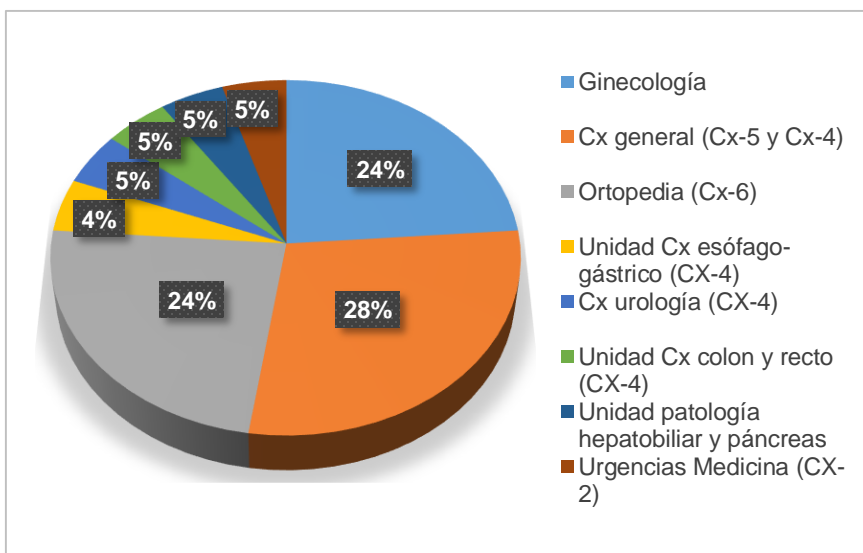


Figura 2. Distribución de los servicios y/o especialidades a los cuales pertenecían los pacientes egresados que recibieron educación sobre la anticoagulación.

Ahora bien, durante el tiempo de estudio (04 de febrero al 15 de febrero del presente año), el total de pacientes con tratamiento en egreso fue de 241, de los cuales sólo 21 fueron quienes recibieron educación sobre su medicación (representando sólo un 8,7%).











Con respecto a la duración de la educación brindada, se tiene que el tiempo promedio en los pacientes que tenían terapia anticoagulante solo con Enoxaparina (Clexane®) fue de 10,4 min; en comparación con aquellos pacientes a los cuales se les prescribió tanto Clexane® como Warfarina (traslape o puente) cuya duración promedio fue de 12,5 min. Cabe destacar, que sólo 2 de los 21 pacientes que recibieron educación, correspondían al grupo con traslape o puente, por lo que este tiempo puede llegar a variar si se tuviera una muestra más significativa de pacientes. Asimismo, ambos pacientes, ya tenían prescrita la Warfarina de previo; lo que facilitó la comprensión de la información brindada, acortando el tiempo esperado en dichos casos.








Conclusiones

- El tiempo promedio de la educación brindada a los pacientes con egreso fue de 10,4 min y 12,5 min, para pacientes con Enoxaparina (Clexane®) y Enoxaparina más Warfarina, respectivamente.
- La mayor cantidad de pacientes a los que se brindó educación, provenía del servicio de Cirugía General (Cirugía 4 y 5).
- La mayor cantidad de pacientes a los que se brindó educación superaban los 60 años (población geriátrica).
- La consulta más frecuente realizada por el paciente y/o familiar durante la educación sobre su medicación, fue acerca de la conservación o almacenamiento del Clexane® (refrigeración o no).
- La educación sobre la medicación al paciente egresado, por parte del profesional farmacéutico, es fundamental para el uso correcto de esta; de modo que se puedan evitar errores de medicación o falla terapéutica.

- Realizar la conciliación del tratamiento farmacológico del paciente egresado, puede llegar a ser de gran utilidad para asegurar la seguridad de este, y evitar problemas relacionados a los medicamentos, especialmente en casos de polimedición.





2.3. Material educativo dirigido al paciente egresado con terapia anticoagulante.

<p>Recomendaciones a seguir en la toma de Warfarina</p> <ul style="list-style-type: none"> No automedicarse. Evite el consumo de alcohol, cigarro u otras drogas. No consuma plantas medicinales, productos macrobióticos, homeopatía u otros medicamentos no indicados por el médico. Evite el consumo en exceso de alimentos verdes (ricos en vitamina K) <p>¿Cómo almacenar los medicamentos?</p> <ul style="list-style-type: none"> Consérvelos dentro del frasco o empaque que la farmacia le entrega. Manténgalos fuera del alcance de los niños, en un lugar fresco, lejos del calor, la luz y la humedad. <p>¿Cómo desechar los medicamentos correctamente?</p> <p>Jeringas y agujas → </p> <p>← Devolución de medicamento sobrante </p>	<p>Trámites de recetas en la Farmacia del Hospital México</p> <p>Horario de recepción de recetas: Lunes a Viernes: 24 horas</p> <p>Entrega del medicamento: 4 días hábiles a partir del día que entrega la receta.</p> <p>Tome en cuenta que si va a retirar los medicamentos el mismo día de entrega de la receta, debe presentarse en el siguiente horario:</p> <p>Lunes a Jueves: 6:00 am a 3:30pm Viernes: 6:00 am a 2:30 pm</p>  <p>Servicio de Farmacia Farmacia de Cirugías y Cuidados Intensivos 02-2019 Para más información o consulta: 2242-6896</p>	<p>Terapia anticoagulante con Enoxaparina y Warfarina</p>  <p>Paciente: _____</p> <p>Dosis: Clexane®: _____ Warfarina: _____</p> <p>Prescrito por: _____</p>	<p>¿Qué es la terapia anticoagulante?</p> <p>Al sufrir una cortadura, puede existir un sangrado, seguido de la formación de coágulos que reducen la pérdida de sangre. Sin embargo, algunos de ellos son peligrosos para la salud, y se forman en personas que padecen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedades en el corazón o reemplazo de válvulas del corazón.  <p>El medicamento anticoagulante evita la formación de coágulos de sangre.</p> <p>El médico le prescribió dos de ellos: Enoxaparina (Clexane®) y Warfarina.</p>	<p>Enoxaparina</p> <p>La Caja Costarricense de Seguro Social cuenta con dos presentaciones:</p> <p> Amarillo — 40 mg  Rojo — 80 mg</p> <p>¿Cómo se aplica?</p> <ol style="list-style-type: none"> Lávese las manos con agua y jabón. Verifique que la dosis que hay en la jeringa sea la prescrita por el médico. Retire el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja hacia abajo. Si es necesario, descarte el líquido hasta que el émbolo alcance la medida de la dosis correcta. No debe tratar de eliminar la burbuja. Limpie el sitio de aplicación con un algodón y alcohol (de preferencia la zona del abdomen). De pie o sentado, sujete con una mano la jeringa. Con la otra mano, pellizque la piel (formando un pliegue) e introduzca la aguja completamente en ángulo de 90°. Retire la jeringa del sitio de inyección manteniendo el dedo sobre el émbolo y descártela adecuadamente. 	<p>Warfarina</p> <p>La Caja Costarricense de Seguro Social cuenta con dos presentaciones:</p> <p>Fucsia  1 mg</p> <p>Crema  5 mg</p> <p>¿Cómo y cuándo se toma?</p> <ol style="list-style-type: none"> Revise la dosis que indica la etiqueta de la farmacia y verifique que sea la presentación correcta. La warfarina se puede tomar con o sin alimentos, una vez al día y siempre a la misma hora con mucha agua (preferencia tómeta con la merienda de la tarde). Evite tomarla junto a otros medicamentos. 
---	--	---	--	---	--

<p>Recomendaciones importantes a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> Si olvida la aplicación de una dosis, NO aplique una dosis extra. Espere la aplicación de la próxima dosis. Si presenta efectos adversos, no dude en comentarle a su médico. Cualquier duda que tenga acerca del medicamento, consulte con el farmacéutico (a) Si tiene o ha tenido problemas de sangrados. <p>¿Cómo almacenar los medicamentos?</p> <ul style="list-style-type: none"> Consérvelos dentro del frasco o empaque que la farmacia le entrega. Manténgalos fuera del alcance de los niños, en un lugar fresco, lejos del calor, la luz y la humedad. <p>¿Cómo desechar los medicamentos correctamente?</p> <p>Jeringas y agujas → </p>	<p>Considere que antes de usar este medicamento, debió informar a su médico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Si es alérgico a la enoxaparina o al alcohol bencilico. Si toma otro medicamento y/o si posee alergia a algún otro medicamento o alimento. Si alguna vez presentó un recuento bajo de plaquetas con este medicamento o con otro anticoagulante. Si tiene o ha tenido problemas de sangrados.  <p>Servicio de Farmacia Farmacia de Cirugías y Cuidados Intensivos 02-2019 Para más información o consulta: 2242-6896</p>	<p>Terapia anticoagulante con Enoxaparina (Clexane®)</p>  <p>Paciente: _____</p> <p>Dosis: Clexane®: _____</p> <p>Prescrito por: _____</p>	<p>¿Qué es la terapia anticoagulante?</p> <p>Es la que previene la formación de coágulos de sangre que pueden ser peligrosos para su salud.</p> <p>El medicamento anticoagulante bloquea aquellas sustancias que favorecen que el coágulo de sangre se forme y se mantenga en la circulación.</p> <p>Por esta razón, es importante que siga las instrucciones dadas para el correcto uso del medicamento.</p> 	<p>El médico le prescribió: Enoxaparina (Clexane®)</p> <p>La Caja Costarricense de Seguro Social cuenta con dos presentaciones:</p> <p> Amarillo — 40 mg  Rojo — 80 mg</p> <p>¿Cómo se aplica?</p> <ol style="list-style-type: none"> Lávese las manos con agua y jabón. Verifique que la dosis que hay en la jeringa sea la prescrita por el médico. Retire el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja hacia abajo. Si es necesario, descarte el líquido hasta que el émbolo alcance la medida de la dosis correcta. No trate de eliminar la burbuja. 	<ol style="list-style-type: none"> Limpie el sitio de aplicación con un algodón y alcohol (de preferencia la zona del abdomen). De pie o sentado, sujete con una mano la jeringa. Con la otra mano, pellizque la piel (formando un pliegue) e introduzca la aguja completamente en ángulo de 90°. Retire la jeringa del sitio de inyección, manteniendo el dedo sobre el émbolo. Orienta la aguja alejada de sí mismo y de otras personas, y active el dispositivo de seguridad presionando firmemente el émbolo de la jeringa. 
--	---	---	--	--	---

- **Farmacia de Consulta Externa y Urgencias**

2.4. Tabla de presentaciones líquidas y sólidas actuales de la CCSS, dirigida al personal farmacéutico, principalmente los encargados de la revisión inicial de recetas.



Presentaciones CCSS



Presentaciones Líquidas Orales			Medicamento	Concentración	Cantidad (mL)	
Medicamento	Concentración	Cantidad (mL)				
Acetaminofén	120 mg/ 5ml	120	Nistatina	100.000 U.I./mL		30
Amoxicilina	250 mg/5ml	100	Nitrofurantoina	25 mg/mL		120
Aceite de Ricino		60	Potasio gluconato	4.68 g=20 mEq/15 mL		180
Aceite Mineral		110	Prednisona	15 mg/ 5mL		60
Acetato de Megestrol	40 mg/ mL	240	Primidona	250 mg/ 5mL		120
Carbamazepina	100 mg/5 mL	100	Rifampicina	100 mg/5 mL		60
Cefalexina	250mg/5 mL	60	Risperidona	1 mg/mL		60
Claritromicina	250mg/5 mL	60	Salbutamol	2mg/ 5ml		100
Clorfeniramina	2 mg/5 mL	110	Solución Lugol	5g l metálico.10 g KI		30
Difenhidramina	12.5 mg/ 5 mL	110	Teofilina	50 mg/5 mL		110
Difenilhidantoina	125 mg/ 5 mL	100	TMP-SMX	40-200 mg/5 mL		100
Dextrometorfano	15 mg/ 5 mL	110	ATO	0,5 mg/mL		20
Fosfato Monosódico o Disódico (Fleet)	48 g/100 mL ó 18 g/100 mL	45	Valproato de sodio	200 mg/mL		40
Griseofulvina	125 mg/5 mL	120	Zidovudina	50 mg/5 mL		240
Hidrato de Cloral	500mg/5 mL	110	Gotas Orales			
Hidroxizina	10 mg/5 mL	180	Clonazepam	2.5 mg/mL (0.25%)	0.08 mg=gota	300 gts/fco
Hidróxido de Al y Mg	5.14% y 1.71%	225	Haloperidol	2 mg/mL (0.2%)	0.1 mg=gota	300 gts/fco
Hidróxido de Aluminio	6.1%	120	Tramadol	100 mg/mL	2.5 mg=gota	400 gts/fco
Ibuprofeno	100 mg/ 5 mL	50	Vitamina D3	10.000 U.I./mL	500 U.I.=gota	600 gts/fco
Lactulosa	10 g/15 mL	200	Soluciones Nasales/Nebulización			
Lamivudina	10 mg/mL	240	Bromuro Ipratropio	250 mcg/mL		20
Leche Magnesia	7.75 g/100 mL	120	DDAVP (Minirin)	0.1 mg/mL		2.5
Loratadina	5mg/5 mL	100	Salbutamol	5 mg/mL		50
Metronidazol	125 mg/5 mL	120	Presentaciones Sólidas/Polvos			
Morfina	2 mg/mL	100	Ensure	9 g =medida	400g=1 lata=44 medidas	
			Fibralax	7 g= medida	200g=envase=28 medidas	
			Kayexalate	15 g= medida	454g=envase=30 medidas	

2.5. Charla sobre el proceso correcto de acopio, etiquetado y empaque dirigida al personal técnico.

Proceso de acopio y empaque de medicamentos

Hospital México
Farmacia Consulta Externa y Urgencias



¿Qué es el proceso de acopio ?

Es el proceso mediante el cual se preparan los medicamentos que están indicados en la receta, en las cantidades y las presentaciones correctas.




¿Cómo se lleva a cabo?

Cada acoplador selecciona el lugar donde acoplar y es su responsabilidad mantener el estante limpio y en orden.

Se acoplan los grupos escogiendo **siempre** el de número menor.

NUNCA se acopla basado en la lectura de las etiquetas

- 1 Se forma un grupo de medicinas y se limpian las estantes. Se eliminan los productos que están vencidos o que no se van a utilizar.
- 2 Se lee el nombre del medicamento y se busca la cantidad a programar está escrita o anotada en un estante.
- 3 Si son los 30 productos del grupo, se limpian los medicamentos, separados por pastillas, sobre una tabla, según con la marca indicada o la misma separación de la o los medicamentos de otro paciente.

¿Cómo se lleva a cabo?

- 4 Se colocan los recipientes en el estante.
- 5 Una vez asegurados y programados los medicamentos que están en la mano para que los reciba el farmacéutico.
- 6 Se va la receta sobre un medicamento de compra, se asegura correctamente, se coloca el nombre sobre la mano distribuida para el paciente que el paciente y farmacéutico aseguran de una forma la preparación.

¿Cómo se lleva a cabo?

Medicamentos de compra y psicotrópicos

- Mesa de compras

Estupefacientes

- Farmacéutico de revisión inicial

Ensure, Fleet, Factor VIII

- Mesa revisión final

Recordar

FIRMA

Etiquetado

El nombre del producto **siempre** debe estar visible, nunca se pega sobre el nombre ya sea del frasco de jarabes, o la caja o bolsa de pastillas o el tubo de una crema.

Etiquetado

Etiquetado: cajas

Medicamentos en caja:

- No usar las etiquetas como cinta para unir las cajas.
- Plegarla sólo en una caja.

Etiquetado: cajas

Etiquetado

Si una pastilla que se debe proteger de la luz, siempre primero en una bolsa transparente y posteriormente las envasa en una bolsa negra o en un frasco disponible para protección.

Se coloca la etiqueta sobre la bolsa negra o sobre el frasco.

Etiquetado: protección de la luz

**Etiquetado:
ampollas**

Si son inyectables trate de conservar el plástico en que vienen originalmente colocadas, si es necesario cortar según la cantidad que se va a vacunar, y luego las coloca en una bolsa transparente.

Coloca la etiqueta de manera que se observe el nombre del producto. Se debe garantizar que siempre el envoltorio sea lo suficientemente seguro, ya que es un producto muy frágil.



18

**Etiquetado:
supositorios
y óvulos**

Los supositorios y óvulos se deben colocar de igual forma en bolsas transparentes y siempre por ambos lados de la bolsa se colocan los blísters con el nombre visible. Coloque la etiqueta recta dejando el nombre del medicamento visible.



19

**Preparación
de tabletas/
cápsulas que
vienen en
frasco**

Presentaciones de 60 o más tabletas

Ejemplo: se pide dar 30 tabletas de un frasco de 100.

En este caso **NO** se debe tomar con las manos directamente el medicamento, sino que se coloca una cantidad aproximada en una bolsa plástica y se cuentan a través de la bolsa, si se colocan más tabletas de las que necesita y se debe devolver al frasco original.

Tener el cuidado que no caigan al suelo o sobre el lugar de trabajo.



20

Etiquetado

Si las cajas están abiertas o si se tienen que acoplar cantidades que no vienen completas en un caja.

Se debe marcar siempre la cantidad que se acopla.



21

**Etiquetado:
cremas**

Cuando se solo una crema se coloca la etiqueta de un lado del tubo de manera que se vea el nombre. Si son varias se colocan en una bolsa transparente y se le pega la etiqueta por fuera de la bolsa, siempre en posición recta.



22

**Etiquetado:
cremas**



23

Etiquetado

Las etiquetas para las cajas colocadas a un lado para facilitar al de ventilar su entrega



24



De encontrarse algún error a la hora de acoplar, el mismo acoplador debe dirigirse a uno de los farmacéuticos de la reunión final para alertarlo al respecto.

El farmacéutico tomará la decisión de cómo proceder, para eso el técnico de cómputo se encargará de trasladar las recetas con errores al área de cómputo.

Se debe de tratar de detener el error, **NUNCA se debe dejar pasar un error** ya que este puede pasar inadvertido ante el farmacéutico y puede llegar hasta a manos del paciente, lo cual puede traer graves consecuencias.

25

- **Centro de Información de Medicamentos**

2.6. Pizarra informativa con motivo del Día Mundial de la Salud (07 de abril).



2.7. Charla dirigida al personal técnico sobre el tema de Farmacovigilancia.

2

¿Qué es una **reacción adversa** a medicamentos?

Reacción adversa

"Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son efectos perjudiciales o indeseados, con dosis utilizadas para la prevención, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades"



Hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos

- Enalapril: tos
- Metilopa: anemia
- Lovastatina, Rosuvastatina: dolor muscular
- Talidomida: malformaciones congénitas



Reacciones adversas más comunes

3

¿Qué es una **falla terapéutica**?

Falla terapéutica



- Se asocia con una serie de sinónimos entre los que se destacan: interacción farmacológica, ineficacia, ineffectividad, respuesta terapéutica disminuida, resistencia, tolerancia, defectos farmacéuticos.

"Importante reportar la falla terapéutica cuando se sospeche problemas de calidad del medicamento habiendo descartado a conciencia las otras posibilidades".

4

¿Qué es una **falla farmacéutica**?

Falla farmacéutica

- Manifestación o presencia de características que no corresponden a las del producto.
Por ejemplo: cambios de color y/u olor, formación de un precipitado.



Indagar acerca de las condiciones y temperatura de almacenamiento en las que estuvo el medicamento

5

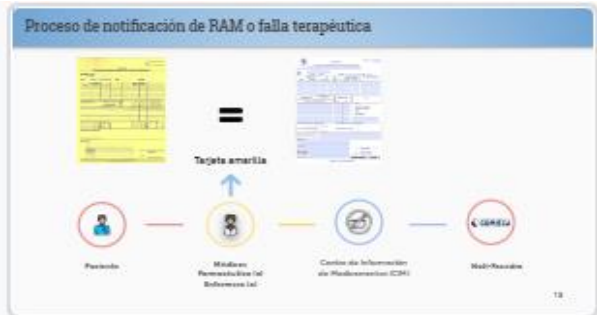
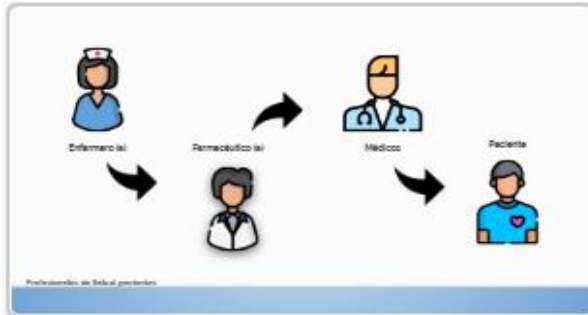
¿Cuándo notificar una **RAMS**?

Se debe notificar cuando...

- Si no se menciona en el prospecto del medicamento.
- Si ha causado problemas que interfieren en actividades habituales del paciente.
- Si se necesita el uso del medicamento de reciente introducción al mercado nacional, así como sin registro o en fase de estudios clínicos.
- Si el suceso puede ser causado por una interacción con otro medicamento o con algunos alimentos.
- Si es un posible resultado de un error involuntario en la prescripción, dispensación o administración del medicamento.

6

¿Quiénes pueden notificar?



SECRETARÍA EJECUTIVA
COMISCA

Noti-Facedra

Plataforma digital para registro de RAMS o falla terapéutica

- Medicamento:** nombre, dosis, dosis, vía de administración, fecha de inicio, modo de la prescripción
- Mencionar una opción: reacción adversa o falla terapéutica.** Descripción del suceso con fechas de inicio y fin.
- Datos completos del notificador:** nombre, profesión, lugar de trabajo, número de teléfono, correo electrónico, fecha del reporte
- Datos completos del paciente:** nombre, edad, sexo, etc.
- Descripción del diagnóstico:** síntomas relacionados con el suceso, número de otros.
- Firma y sello, código**

Proceso de notificación de falla farmacéutica

Redacción de notificación que va con gráfico del medicamento → En paralelo con la documentación → Envío de formulario y muestra al Laboratorio de Nombre y Calidad de medicamentos → Responsabilidad → Análisis del reporte → Nota de cierre

¿Por qué es necesaria la farmacovigilancia?

2.8. Material educativo sobre interacciones medicamento-medicamento y medicamento-alimento de la Terapia Antirretroviral (TARV).

**SI USTED SE ENCUENTRA
EN TRATAMIENTO CON
ALGÚN ANTIRETROVIRAL**

CONSIDERE QUE EXISTEN CIERTOS
MEDICAMENTOS Y/O PRODUCTOS QUE SI
SE TOMAN EN CONJUNTO CON ESTE,
PODRÍAN AFECTARLE

DENTRO DE LOS QUE SE DEBEN DE EVITAR SE
ENCUESTRAN:

**PARA ENFERMEDADES
CRÓNICAS**

Si su tratamiento consta de **Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina** o **Atripla**:

- Amitriptilina
- Fenorbarbital, Fenitoína, Carbamazepina
- Atorvastatina

Si su tratamiento consta de **Lopinavir + Ritonavir (Kaletra)**:

- Ácido Valproico, Carbamazepina, Fenitoína
- Lovastatina, Rosuvastatina, Atorvastatina
- Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol
- Metformina
- Fluoxetina

**PARA EL DOLOR E
INFLAMACIÓN Y LA GRIPE**

Si su tratamiento consta de **Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina** o **Atripla**:

- Ergotamina y sus derivados, Tramadol
- Dexametasona, Deflazacort
- Loratadina

Si su tratamiento consta de **Lopinavir + Ritonavir (Kaletra)**:

- Codeína, Tramadol
- Dexametasona, Prednisona
- Clorfeniramina
- Dextrometorfan

OTROS

Si su tratamiento consta de **Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina** o **Atripla**,
Lopinavir + Ritonavir (Kaletra):

- Claritromicina
- Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol
- Anticonceptivos orales: levonorgestrel y norgestrel, etinilestradiol, progesterona
- Ciclosporina, Tacrolimus o Sirolimus

**PRODUCTOS NATURALES
Y SUPLEMENTOS**

Si su tratamiento consta de **Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina** o **Atripla**,
Lopinavir + Ritonavir (Kaletra):

- Alcohol
- Ginkgo Biloba
- Equinácea
- Ajo
- Hierba de San Juan
- Suplementos alimenticios, dietéticos y de proteína

SI USTED SE ENCUENTRA TOMANDO ALGUNO DE ESTOS
MEDICAMENTOS, **NO LO SUSPENDA**, SINO QUE COMUNÍQUESELO A
SU MÉDICO TAN PRONTO COMO SEA POSIBLE

SI TIENE ALGUNA CONSULTA, CONTÁCTENOS:
CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS
TELÉFONO: 2242 6896

SERVICIO DE FARMACIA, HOSPITAL MÉXICO

- Programa de Atención Farmacéutica

2.9. Actualización de módulos educativos: Tacrolimus, Micofenolato, Prednisona e Insulinas

Programa de Atención Farmacéutica
Hospital México



TACROLIMUS



Elaborado por: Dra. Lucía Andrade Pérez
Modificado por: Laura Campos Lara (IU)

Programa de Atención Farmacéutica
Hospital México




MICOFENOLATO DE MOFETILO




Elaborado por: Dra. Lucía Andrade Pérez
Modificado por: Laura Campos Lara (IU)

Programa de Atención Farmacéutica
Hospital México



PREDNISONA



Elaborado por: Dra. Lucía Andrade Pérez
Modificado por: Laura Campos Lara (IU)

Programa de Atención Farmacéutica
Hospital México




Insulina Simple o Regular




Realizado por Dra. Marcela Mora Castillo
Revisado por Dra. Maricruz Mora Vargas
Modificado por: Laura Campos Lara (IU)

Programa de Atención Farmacéutica
Hospital México




Insulina NPH




Realizado por Dra. Marcela Mora Castillo
Revisado por Dra. Maricruz Mora Vargas
Modificado por: Laura Campos Lara (IU)


2.10. Elaboración de boletín informativo sobre el uso de inhaladores dirigido a los pacientes.




3. Cierre el inhalador, girando la boquilla hasta que se escuche un "click".




4. Presione los 2 botones laterales al mismo tiempo, debe escuchar un "click".



5. Expulse el aire por la boca.



6. Incline la cabeza ligeramente hacia atrás e inhale por al menos por 3 segundos. Debe oír un ruido, si no es así, abra el inhalador y verifique la posición de la cápsula. Debe estar libre y no atascada.



7. Contenga el medicamento por al menos 10 segundos, luego expulse el aire.

8. Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula. Si es así, cierre el inhalador y repita los pasos para inhalar el medicamento sobrante.

9. Al terminar, utilice un paño seco para eliminar el polvo residual. No limpie con agua.

Recuerde:

- Si tiene que aplicarse **más de 1 inhalación**, debe **esperar al menos 1 minuto entre cada inhalación**.
- El orden correcto en el que debe usar los inhaladores es el siguiente:

1. **Salbutamol (en caso de crisis)**
2. **Formoterol**
3. **Bromuro de Ipratropio o Tiotropio**
4. **Becometasona o Fluticasona**

Entre las inhalaciones de cada medicamento, debe **esperar al menos 5 minutos**.



Programa de Atención Farmacéutica
06-2019
Elaborado por: Laura Campos Lara (IU)
Revisado por: Dra. Yendry Vargas Hernández


Para más información o consulta: 2242-6788

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

FARMACIA HOSPITAL MÉXICO

PROGRAMA ATENCIÓN FARMACEUTICA


USO CORRECTO DE LOS INHALADORES




Pasos a seguir para el uso correcto de inhaladores

En el caso de utilizar:

- **Salbutamol**
- **Bromuro de Ipratropio**
- **Beciometasona o Fluticasona**

1. Retire la tapa del inhalador.
2. Siéntese y agite el inhalador.




3. Realice 2 respiraciones profundas, tome aire por la nariz y expúlselo por la boca.




4. Incline la cabeza ligeramente hacia atrás, y cierre la boca alrededor de la boquilla del inhalador.



5. Realice el "puff" e inmediatamente inhale despacio y profundo, tardando mínimo 3 segundos.

6. Contenga el medicamento por 10 segundos con la boca cerrada.
7. Expulsar el aire lentamente por la boca.




8. Si tiene que realizar otra inhalación, esperar 1-2 minutos, y repetir todos los pasos. Si ya terminó, colocar la tapa al inhalador.

En caso de utilizar espaciador, siga los mismos pasos. Asegúrese de limpiarlo cada semana.

En el caso de utilizar:

- **Formoterol**
- **Bromuro de Tiotropio**




1. Retire la tapa y gire la boquilla para abrir el inhalador.
Verifique que los 8 clavos laterales estén visibles

2. Coloque la cápsula en la base del inhalador, **NUNCA** en la boquilla.

2.11. Charla sobre el uso de inhaladores dirigida al personal técnico.



Uso Correcto de los inhaladores




Programa de Atención Farmacéutica, Hospital México

Realizado por: Laura Campos Lara (IU, UCR)

Orden a seguir en la aplicación de los inhaladores	<p>RESCATE</p> <p>① Acción corta</p> <p>Salbutamol 100 mcg/dosis 200 dosis</p>	<p>MANTENIMIENTO</p> <p>④ Corticosteroides</p> <p>Beclometasona 100 mcg/dosis 200 dosis</p> <p>Fluticasosona 100 mcg/dosis 200 dosis</p>
	<p>CONTROLADORES</p> <p>② Acción prolongada</p> <p>Formoterol 12 mcg/dosis 30 cápsulas</p>	
	<p>③ Anticolinérgicos</p> <p>Ipratropio 20-21 mcg/dosis 200 dosis</p> <p>Tiotropio 18 mcg/dosis 20 cápsulas</p>	

2.12. Seguimiento Farmacoterapéutico de la CCSS realizado a un paciente del PAF.

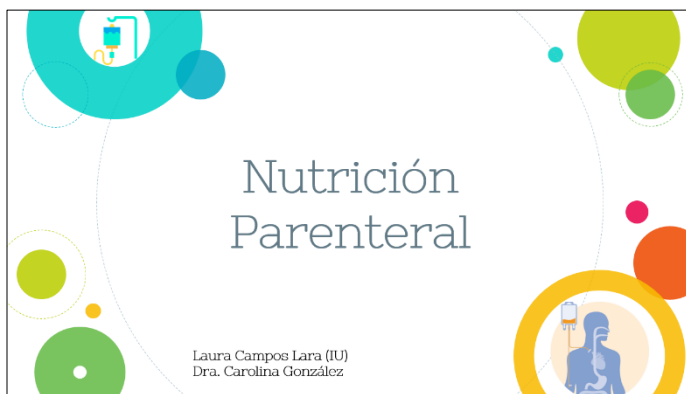


Caso clínico Seguimiento Farmacoterapéutico CCSS: Paciente con Artritis Reumatoide con historial de abandono y mala adherencia a su tratamiento

Laura Campos Lara (IU)
Tutora: Dra. Yendry Vargas Hernández

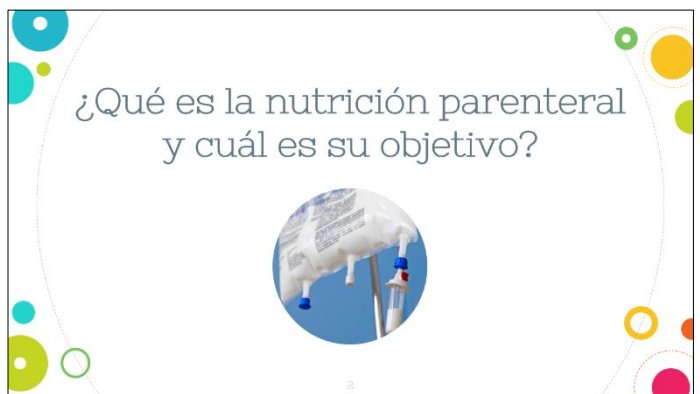
- **Programa de Nutrición Parenteral**

2.13. Charla sobre Generalidades de la Nutrición Parenteral dirigida al personal técnico de dicho servicio.




Nutrición Parenteral

Laura Campos Lara (IU)
Dra. Carolina González



¿Qué es la nutrición parenteral y cuál es su objetivo?



Anexo 3. Material elaborado en las rotaciones médicas en diferentes servicios del Hospital México.

• Medicina Interna

3.1. Revisión bibliográfica sobre Anfotericina Convencional y Liposomal.

	Amfotericina B Convencional (desoxicolato)	Amfotericina B Liposomal
Usos	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones fúngicas progresivas y potencialmente mortales: aspergilosis, criptococosis (torulosis), blastomicosis norteamericana, candidiasis sistémica, coccidioidomycosis, histoplasmosis, zigomicosis (incluida la mucormicosis debida a especies susceptibles del género Absidia) Mucor y Rhizopus), e infecciones debidas a especies susceptibles relacionadas de Conidiobolus, Basidiobolus y esporotricosis. • Leishmaniasis: tratamiento alternativo en pacientes con leishmaniasis mucocutánea americana (Nuevo Mundo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis criptocócica en pacientes infectados por VIH. • Infecciones fúngicas, terapia sistémica: infecciones por <i>Aspergillus sp</i>, <i>Candida spp</i>, y/o <i>Cryptococcus sp</i> • Leishmaniasis visceral <p>*La formulación liposomal se utiliza en pacientes refractarios a la terapia con la preparación convencional, o cuando la insuficiencia renal o una toxicidad inaceptable impiden el uso de esta.</p>
Dosificación	<p>Indicación específica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones fúngicas sensibles: 0.3-1.5 mg/kg/día; se puede administrar de 1-1.5 mg/kg durante 4 a 6 horas cada dos días una vez que se establezca la terapia; aspergilosis, mucormicosis rinocerebral, a menudo requiere de 1-1.5 mg/kg/día; no exceder 1.5 mg/kg/día. • Aspergilosis diseminada: 0.6-0.7 mg/kg/día durante 3 a 6 meses. Se recomienda su uso, cuando no se tenga alternativas disponibles; ya que el voriconazol es la terapia preferida para las infecciones invasivas por <i>Aspergillus</i>. • Blastomicosis: enfermedad pulmonar de moderada a grave, enfermedad extrapulmonar diseminada o pacientes inmunodeprimidos: 0,7-1 mg/kg/día durante 1 a 2 semanas o hasta mejoría, seguida de itraconazol oral de 6 a 12 meses. • Micosis esofágica: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes no infectados por el VIH (terapia alternativa) (<i>uso off-label</i>): 0,3-0,7 mg/kg/día. Se recomienda la transición a antimicótico oral una vez que se tolere la V.O. 	<p>Rango habitual: IV: 3-6 mg/kg/día</p> <p>Terapia empírica: 3 mg/kg/día; Infección invasiva: 3-5 mg/kg/día.</p> <p>Indicación específica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> (infección sistémica) (terapia alternativa cuando los triazoles (voriconazol) están contraindicados o no son tolerados) (dosis fuera de etiqueta): 3-5 mg/kg/día, hasta 7,5 mg/kg/día para la infección del SNC, por 6 a 12 semanas (depende del sitio, extensión de infección y el nivel/duración de la inmunosupresión). • Candidemia (pacientes no neutropénicos y neutropénicos) (agente alternativo): 3-5 mg/kg/día; por al menos 2 semanas. Se recomienda pasar al fluconazol (generalmente después de 5 a 7 días) en pacientes clínicamente estables, con aislamientos susceptibles al fluconazol y cultivos de repetición negativos. • Candidiasis intraabdominal (agente alternativo): 3-5 mg/kg/día; duración de la terapia determinada por la respuesta clínica y el control de la fuente. • Sistema nervioso central (por ejemplo, Meningitis): 5 mg/kg/día (con o sin flucitosa oral); se recomienda la
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes infectados por el VIH (terapia alternativa) (<i>uso off-label</i>): 0,6 mg/kg/día durante 14 a 21 días. • Candidiasis invasiva (terapia alternativa): 0.5-0.7 mg/kg/día; pudiendo aumentarse hasta 1 mg/kg/día para infecciones causadas por <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i>. • Candiduria asintomática en pacientes sometidos a procedimientos urológicos: 0,3-0,6 mg/kg/día pre y post-procedimiento • Pielonefritis: <i>C. krusei</i> o <i>C. glabrata</i> resistente a fluconazol: 0,3-0,6 mg/kg/día durante 1 a 7 días (con o sin flucitosa para <i>C. glabrata</i> resistente a fluconazol) • Coccidioidomycosis en pacientes infectados por VIH con infección grave no meníngea (pulmonar difuso o enfermedad diseminada extratorácica): 0,7-1 mg/kg/día hasta mejoría clínica, luego iniciar la terapia con triazol (fluconazol o itraconazol). • Enfermedad criptocócica, pacientes infectados por el VIH: <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar diseminada (sin enfermedad del SNC) o grave: inducción: 0.7-1 mg/kg/día (con flucitosa [preferido] o fluconazol o sin un agente concomitante) durante 2 semanas, luego cambiar a fluconazol oral para terapia de consolidación/mantenimiento). • Meningitis: inducción: 0.7-1 mg/kg/día (con flucitosa [preferido] o fluconazol o sin un agente concomitante) durante 2 semanas, luego cambiar a fluconazol oral para terapia de consolidación/mantenimiento. • Histoplasmosis: enfermedad pulmonar o diseminada de moderada a grave (no incluida en la etiqueta): 0,7-1 mg/kg/día durante 1 a 2 semanas, seguida de itraconazol oral 	<p>reducción del tratamiento con fluconazol después de la respuesta inicial al tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crónico diseminado (hepatoesplénico): 3-5 mg/kg/día; se recomienda después de varias semanas, la transición a fluconazol oral en pacientes clínicamente estables, susceptibles al triazol. • Terapia empírica, sospecha de candidiasis invasiva (pacientes no neutropénicos en UCI) (agente alternativo) (uso no indicado en la etiqueta): 3-5 mg/kg/día; se recomienda continuar durante 14 días en pacientes con mejoría clínica. Considere la posibilidad de interrumpir después de 4 a 5 días en pacientes sin respuesta clínica. • Endocarditis: 3-5 mg/kg/día (con o sin flucitosa); continuar durante al menos de 4-6 semanas. Se puede pasar a fluconazol si el paciente está clínicamente estable con aislamientos susceptibles al fluconazol en los cuales <i>Candida</i> se ha eliminado de la circulación sanguínea; puede ser necesaria la supresión crónica o prolongada con fluconazol. • Osteomielitis o artritis séptica debida a <i>Candida</i> (agente alternativo): 3-5 mg/kg/día durante al menos 2 semanas, seguido de fluconazol. • Tromboflebitis supurativa: 3-5 mg/kg/día; durante al menos 2 semanas después de que la candidemia haya desaparecido; considerar la transición a fluconazol en pacientes clínicamente estables con un aislado susceptible a fluconazol que haya respondido a la terapia inicial. <p>Etiquetado del fabricante: la dosificación en la información de prescripción puede no reflejar la práctica clínica actual.</p>

- **Infectología**

3.2. Revisión bibliográfica acerca de las β -lactamasas, agentes que las producen y tratamiento de elección.

Introducción

En la actualidad, la resistencia a los antibióticos se ha convertido en una creciente amenaza mundial, impactando de manera significativa los sistemas de salud, ya que las infecciones causadas por aquellos microorganismos resistentes al tratamiento farmacológico conllevan al aumento en la estancia hospitalaria y los costos del servicio de salud; incrementando a su vez la morbilidad y mortalidad.¹

Si bien es cierto, la resistencia antibiótica se considera como un fenómeno natural; el uso indebido de fármacos tanto en humanos como en animales, ha acelerado dicho proceso, aumentando las cifras de infecciones difíciles de tratar debido a la pérdida de eficacia de los antibióticos; hecho considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema de Salud Pública mundial de difícil solución, y cuyo control es de alta prioridad para este ente, ya que el mismo menciona que si no se interviene oportuna y efectivamente, muchas de las enfermedades infecciosas comunes y lesiones menores, se convertirán en patologías potencialmente mortales.^{1,2}

Asimismo, esta organización, considera que la resistencia a los antibióticos tiene la capacidad de cambiar los sistemas de atención médica tal como se conocen, pues, por ejemplo, la propagación de bacterias multidrogeresistentes (MDR) entre los pacientes, incrementa aún más el riesgo de desarrollo de infecciones nosocomiales, promoviendo la diseminación de gérmenes cuyas alternativas de tratamiento son pocas.²

En cuanto a los mecanismos de resistencia antimicrobiana, se tiene el caso de las betalactamasas. Estas, desde su descubrimiento en la década de 1940 y hasta la actualidad, ha constituido uno de los principales mecanismos de resistencia que se

han tratado de mitigar. Su descubrimiento se dio a partir de la observación de cepas bacterianas que producían sustancias capaces de inactivar a las penicilinas, por cuanto se denominaron penicilinasas. Más adelante, con el desarrollo de la ampicilina, se describió una nueva enzima con la misma función, y se le llamó betalactamasa (específicamente TEM-1). Posteriormente, se logró aislar una cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de una betalactamasa denominada SHV-1, capaz de inactivar tanto a las aminopenicilinas como a las cefalosporinas de primera generación, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas.³

Ya en 1983 se habían descrito betalactamasas de espectro extendido (producto de mutaciones de la SHV-1), capaces de inactivar a las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima) y al aztreonam; aisladas de una cepa de *Klebsiella ozaenae*, y a la cual llamaron inicialmente SHV-2, y que en la actualidad es conocida como betalactamasas de espectro extendido (BLEE).^{3,4}

Para comprender el mecanismo de resistencia, mediante el cual dichas enzimas evaden la respuesta antibiótica de los betalactámicos, es necesario conocer la estructura y acción farmacológica de estos. Dichos antibióticos (*penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos*) comparten una estructura común, el anillo β -lactámico, el cual los define químicamente como familia.⁵

Estos fármacos actúan como bactericidas, ejerciendo su acción por medio de dos mecanismos. El primero de ellos es la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, compuesta principalmente por peptidoglucano, constituido este por cadenas largas de glúcidos, compuestas por la repetición de moléculas de ácido *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina; el primero de estos fija cadenas de tetrapéptidos que se unen entre sí formando una red. La formación de dichos tetrapéptidos se da a partir de pentapéptidos, en el último paso de la síntesis de la pared bacteriana; este paso es llevado a cabo por la acción de enzimas localizadas en el espacio periplásmico (lugar en el que se ensamblan los diferentes componentes del peptidoglucano una vez que fueron transportados desde el citoplasma, donde se sintetizan), las cuales son transpeptidasas denominadas proteínas fijadoras de penicilina o PBP (*Penicillin Binding Proteins* en inglés). Su nombre es dado pues son el blanco de acción de los agentes antibióticos en cuestión, ya que el anillo β -lactámico posee

similitud estructural con el extremo D-alanina-D-alanina del peptapéptido que enlaza las cadenas de los ácidos del peptidoglucano al que se unen dichas enzimas; de este modo, se forma un enlace covalente entre ambos y se impide así la formación de la pared celular.^{6,7}

El segundo mecanismo de acción de los betalactámicos es la inducción de la autólisis bacteriana endógena, la cual destruye el peptidoglucano. Sin embargo, existen cepas tolerantes a esta acción, pues no poseen autolisina (se logra inhibir su crecimiento, pero no mueren por completo).⁶

Habiendo descrito los mecanismos mediante los cuales los betalactámicos consiguen su acción farmacológica; se puede entender porque la producción de las betalactamasas es uno de los tres principales mecanismos de resistencia a dichos antibióticos (adicional a la modificaciones o alteraciones en las PBP y alteraciones en la permeabilidad y bombas de expulsión), pues estas son enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico, inactivando al fármaco previo a la unión con las PBP.^{6,8}

La presente revisión, tiene como objetivo describir las características de dichas enzimas, asociar los microorganismos que las producen y posteriormente detallar las opciones terapéuticas disponibles en casos de su presencia.

β -lactamasas: clasificación y microorganismo

Tal y como se mencionó, las betalactamasas son enzimas que al hidrolizar el anillo betalactámico, evitan su unión con las PBP, enzimas que participan en la formación de la pared bacteriana. La producción de estas puede estar mediada por plásmidos, o bien puede ser origen cromosómico.⁶

Las betalactamasas producidas por plásmidos suelen ser inactivadas por inhibidores de betalactamasas y pueden ser transferibles. Dentro de los organismos productores de estas se han identificado a *S. aureus* sensible a meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y algunas enterobacterias y anaerobios como *Bacteroides fragilis*. Por otro lado, las betalactamasas de origen cromosómico se asocian a agentes como *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.* y *Serratia spp.*; y suelen ser

inducibles, de modo que se incrementa su producción tras la exposición a antibióticos. A diferencia de las betalactamasas producidas por plásmidos, las de origen cromosómico no son sustrato de los inhibidores de betalactamasas.⁶

La clasificación de las betalactamasas se ha dado de acuerdo con dos esquemas: el de Ambler y el de Bush-Jacoby-Madeiros. El primero establece cuatro clases (A, B, C y D), basándose en la estructura molecular y la secuencia de aminoácidos de las enzimas, sin tomar en cuenta sus cualidades fenotípicas. Las clases A, C y D poseen serina (serinobetalactamasa) en su región activa, mientras que la clase B posee una o más moléculas de zinc (metalobetalactamasa). Por otro lado, en cuanto al esquema de Bush-Jacoby-Madeiros, se tiene que se basa en la similitud funcional en los sustratos inhibidos por las enzimas y en la inhibición o no de estas por ácido clavulánico, EDTA, aztreonam y oxacilina; esta clasificación también divide a las betalactamasas en cuatro grupos. Cabe destacar que algunas especies bacterianas pueden expresar varios tipos de enzimas, lo cual es parte de la problemática asociada a la multirresistencia, pues dificulta el tratamiento farmacológico en diversas infecciones.⁷

A continuación, se muestra la clasificación de las betalactamasas, según lo descrito anteriormente:

Cuadro I. Clasificación de las betalactamasas, según los esquemas Bush-Jacoby y Ambler.^{7,9}

Clase Bush-Jacoby	Clase molecular (Ambler)	Substratos preferidos	Principales características	Enzimas representativas
1	C	Cefalosporinas	Cefalosporinasas, usualmente cromosómicas, pero pueden ser plasmídicas. Resistencia a todos los betalactámicos, excepto carbapenémicos (si no coexisten alteraciones en las porinas)	AmpC, P99, ACT-1, CYM-2, FOX-1, MIR-1

2	A,D	Penicilinas, cefalosporinas	Penicilinasas, cefalosporinasas o ambas.	GC1, CMY-37
2a	A	Penicilinas	Penicilinasas. Incluye las de Enterococcus y Staphylococcus.	TEM-1, TEM-2, SHV-1 TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2b	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos	Betalactamasas de amplio espectro: penicilinasas y cefalosporinasas.	TEM-30, SHV-10
2be	A		β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Resistencia a oximino-cefalosporinas y a monobactámicos (aztreonam).	
2br	A	Penicilinas	β -lactamasas tipo IRT (<i>Inhibitor Resistant TEM</i>). Resistentes a los inhibidores de β -lactamasas ácido clavulánico y sulbactam, pero sensibles a tazobactam.	TEM-50
2c	A	Carbenicilinas	Enzimas hidrolizantes de carbenicilina fundamentalmente, con algún efecto sobre cloxacilina.	RTG-4, OXA-1, OXA-10
2d	D	Cloxacilina	Enzimas hidrolizantes de cloxacilina (oxacilina) fundamentalmente, con algún efecto sobre carbenicilina. Inhibidas escasamente por ácido clavulánico. Algunas son BLEE (BLEE tipo OXA).	OXA-11, OXA-15

2e	A	Cefalosporinas de espectro extendido	Cefalosporinas y aztreonamasas. Inhibidas por ácido clavulánico.	KPC-2, IMI-1, SME-1
2f	A	Carbapenémicos	Serina- β -lactamasas. Carbapenemasas. Inhibidas por ácido clavulánico.	SME, IMI (IMI-1 y 2) y NMC-A, KPC-2 y KPC-3, GES
3a, 3b, 3c	B	Carbapenémicos	Metallo (Zn)- β -lactamasas. Resistencia a carbapenémicos y a todos los β -lactámicos, excepto los monobactámicos. No inhibidas por ácido clavulánico.	IMP, VIM, SPM, GIM, AIM, SIM, DIM y KHM, NDM-1
4	-	-	Miscelánea. Penicilinas no incluidas en los otros grupos. No inhibidas por ácido clavulánico	-

Una vez descrito lo anterior, y con base en esto, se describirán los tipos de betalactamasas y sus características más importantes, incluyendo los agentes bacterianos que las producen.

Betalactamasas resistentes a los inhibidores (IRT, OXA)

Este tipo de betalactamasas surgen a partir de mutaciones específicas en enzimas de amplio espectro, como TEM-1, TEM-2 o SHV-1, es por ello que se denominan IRT (*Inhiboresistant TEM Mutant*). Asimismo, oxacilinasas como la OXA-1, poseen un fenotipo similar al de las IRT, el cual se caracteriza por resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas, con sensibilidad disminuida o expresión de resistencia ante inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam (a excepción de la OXA-18). El tratamiento de elección, podría basarse en cefalosporinas, incluso de hasta primera generación, pues

estas cepas se muestran sensibles ante estas. cefalosporinas, incluso las de primera generación. N.

El gen OXA, fue identificado por primera vez en una cepa de *Klebsiella pneumoniae*, por lo que ha sido asociado a este bacilo.⁷ La detección de dichas enzimas es factible solo en enterobacterias naturalmente sensibles a la asociación amoxicilina-ácido clavulánico. Debido a esto y a la superposición de mecanismos de resistencia, su presencia no puede detectarse fenotípicamente en las enterobacterias naturalmente resistentes a dicha asociación, tales como *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* o los bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa*) portadores de betalactamasa tipo AmpC inducible. Para el resto de enterobacterias, se puede sospechar la presencia de las enzimas IRT y OXA a partir de los antibiogramas realizados, y mediante técnicas molecular como su confirmación definitiva.⁹

Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las betalactamasas de espectro extendido son un grupo importante de enzimas con capacidad para hidrolizar y causar resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no ante cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem). Puede ser inhibidas por el ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam. Estas betalactamasas forman parte de la clase molecular A de Ambler y entre ellas se encuentran las de tipo TEM y SSHV (derivadas de enzimas con menor espectro de hidrólisis), CTX-M, actualmente la variante genética más común (procedentes de betalactamasas cromosómicas del género *Kluyvera*), y otras de menor prevalencia como PER, VEB, BES, GES, TLA y SFO; todas ellas incluidas en el grupo funcional 2be de Bush y Jacoby (cuadro I).^{9,10}

Otras enzimas BLEE pertenecientes a la clase A, del subgrupo 2ber son las betalactamasas CMT (*Complex Mutant TEM*), como la TEM-50, que combina cierta resistencia a la inhibición por ácido clavulánico con una mayor actividad frente a cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y/o cefepima.⁹

En cuanto a los agentes que las producen, los se han descrito con mayor frecuencia en son *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, aunque estas pueden ser producidas por cualquiera de las enterobacterias, incluyendo *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, y *Enterobacter spp.*, *Salmonellas spp*, *Morganellas spp*, *Serratia spp*. Además, se ha visto un aumento en los aislamientos en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.^{3,11} Lo anterior, pues, por ejemplo, algunas enzimas de la familia OXA (clase D de Ambler, subgrupo 2de, antes mencionada) también se consideran BLEE y se han descrito con mayor frecuencia en *P. aeruginosa*.⁹

Betalactamasas tipo AmpC

Las betalactamasas tipo AmpC o cefalosporinasas son enzimas cromosomales de expresión inducible, pertenecientes a la clase C de Ambler (grupo 1 de la clasificación Bush-Jacoby-Madeiros) que hidrolizan penicilinas y aminopenicilinas, aunque poseen mayor actividad contra cefalosporinas de primera y segunda generación, incluidas las cefamicinas y, en menor medida, las de tercera generación, mientras que generalmente son muy poco eficaces hidrolizando cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos. Sin embargo, dicho espectro de hidrólisis puede amplificarse y afectar también a cefalosporinas de cuarta generación (AmpC de espectro extendido), aunque se desconoce la prevalencia y relevancia clínica de estas variantes. La cloxacilina (oxacilina) y el aztreonam inhiben a las betalactamasas de tipo AmpC, mientras que el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam no son buenos ejerciendo esta acción, aunque en casos determinados se han mostrado efectivos.⁹

Algunas enterobacterias poseen de manera natural (naturaleza cromosómica inducible) este tipo de betalactamasas, como por ejemplo *Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Hafnia alvei*; al igual que bacilos gramnegativos no fermentadores como como *Pseudomonas aeruginosa*. Por su parte, *E. coli*, *Shigella spp.* y *Acinetobacter baumannii*, también poseen este tipo de betalactamasas cromosómicas no constitutivas (no inducibles).⁷

Con respecto a lo anterior, y en el caso de la expresión de este tipo de enzimas de forma inducible, en respuesta a la exposición a ciertos betalactámicos; se ha descrito que esta se encuentra regulada por un operón *amp* que requiere la presencia de betalactámicos con al menos cinco genes (*ampC*, *ampR*, *ampD*, *ampG*, *ampE*). Dicho mecanismo de inducción está intrínsecamente relacionado con el reciclaje del peptidoglicano, y depende principalmente del gen *ampR*, pues este sirve como activador durante el proceso de inducción y como represor en condiciones normales. Los genes *ampC* y *ampE* codifican la síntesis de proteínas de membrana, el *ampG* actúa como una permeasa que facilita la entrada en el citoplasma de los productos de degradación del peptidoglicano, siendo el *ampD* el que metaboliza dichos los productos, favoreciendo el reciclaje de la pared, ya que los metabolitos resultantes se reutilizan en la formación del peptidoglicano. ⁷.

Carbapenemasas

Las carbapenemasas son betalactamasas que, además de degradar carbapenémicos, hidrolizan prácticamente a todos los betalactámicos. La producción de estas es un mecanismo de resistencia sumamente importante en bacilos gramnegativos, y en su mayoría son codificadas por genes que se encuentran en elementos genéticos tales como integrones o en elementos móviles como trasposones y plásmidos.¹²

Estas pueden agruparse en las cuatro clases de Ambler (cuadro I), siendo las clases A, C y D aquellas betalactamasas con serina en su sitio activo, mientras que las de clase B son metalo-enzimas dependientes de zinc. Con respecto a las primeras, las de clase A (grupo 2f) son sensibles a la acción del ácido clavulánico (aunque en algunos casos existe inhibición parcial), pero no son inhibidas por el EDTA. Presentan una menor actividad frente a meropenem, en comparación con el imipenem, y se incluyen dentro de su perfil hidrolítico al aztreonam, y en menor medida a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. La primera enzima de este tipo descrita fue la SME, y con el tiempo han surgido otras como las IMI (IMI-1 y 2) y NMC-A. Sin embargo, es la KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) la más significativa del

grupo, debido a su amplia diseminación a nivel mundial en sus variantes KPC-2 y KPC-3. Estas se han descrito en Enterobacterias como *E. cloacae* y *S. marcescens*, aunque también en *P. aeruginosa* y en *A. baumannii*.^{7,9,13} Esta enzima tiene la capacidad de hidrolizar eficientemente penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y, menos eficientemente, cefamicinas y carbapenémicos.⁷

Ahora bien, dentro de esta misma clase, también se encuentran algunas variantes de las BLEE de tipo GES, como GES-4, encontrada en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y en enterobacterias, y que hidrolizan de forma eficiente penicilinas y cefalosporinas, pero muy débilmente a los carbapenémicos.⁹

En el caso de las de clase D (grupo 2df) se tiene al grupo OXA con sus diferentes variantes (OXA-23, OXA-24, OXA-48, OXA-51, OXA-58, OXA-143) descritas en *Acinetobacter spp.*; las cuales adicional a los carbapenémicos, también poseen actividad contra oxacilina. De las variantes, OXA-48, es la más reportada frecuentemente en bacterias como *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. coli*.^{7,9}

Por su parte, con respecto a las del grupo B o metalobetalactamasas (MBL), las enzimas principales son las IMP (imipenemasa) y VIM (*Verona Integron-encoded Metallobetalactamase*), cuyo agente principal son las enterobacterias. Tienen un perfil hidrolítico que incluye a todos los antibióticos betalactámicos, con la excepción del aztreonam, y que no son inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. Sin embargo, sí son inhibidas por agentes quelantes divalentes como el EDTA, compuestos tiólicos como el ácido 2-mercaptopropiónico, o el ácido dipicolínico.^{7,9}

Con características similares se han descrito enzimas de los grupos SPM, GIM, AIM, SIM, DIM y KHM, y más recientemente la enzima NDM-1, que ha creado una importante alarma mediática debido al perfil multirresistente o panresistente de los aislados que la producen, también aisladas en enterobacterias, y en un agente de gran relevancia clínica como *Pseudomonas aeruginosa*.⁷

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de elección tras la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), son los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem), esto

especialmente en infecciones graves por *E. coli* y *K. pneumoniae*. Por el espectro de este tipo de enzima, al mantenerse sensibles a los inhibidores de betalactamasas y las cefalosporinas de cuarta generación, se han utilizado agente como piperacilina/tazobactam y cefepima (siempre que se tenga una MIC \leq 1 mcg/mL). No obstante, a pesar de esto en la mayoría de los casos, la opción terapéutica de elección son los carbapenémicos.³

En el caso de las betalactamasas AmpC (cepas mutantes), al ser ineficaces en la hidrólisis de cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, su tratamiento se reduce a la cefepima y a imipenem, meropenem o ertapenem. Aun así, depende del tipo de cepa y características de la misma, que se muestre en antibiograma; esto pues existente cepas variedad salvaje, resistente a penicilinas y cefalosporinas de primera generación principalmente, pero sensibles a las cefalosporinas de tercera generación, piperacilina/tazobactam, cefepima y carbapenémicos. De igual forma, debido a la existencia variantes del gen AmpC de espectro extendido, el perfil típico de este tipo de enzimas puede ampliarse, hidrolizando también a cefepima.¹⁴

Como mencionó anteriormente, en lo que respecta a las carbapenemasas, dependiendo de su clasificación (A, B, C o D), su perfil hidrolítico va a variar, y, por ende, dependiendo del tipo de carbapenemasa expresada fenotípicamente y según antibiograma, es que se elegirá el tratamiento antibiótico. Las de clase A (grupo 2f) son sensibles a la acción del ácido clavulánico (aunque en algunos casos existe inhibición parcial), presentan una menor actividad frente a meropenem, en comparación con el imipenem. Por su parte, con respecto a las del grupo B o metalobetalactamasas (MBL), son inhibidas por el aztreonam, siendo una de las pocas opciones disponibles para su tratamiento.⁹

En sí, la terapia farmacológica frente a infecciones por carbapenemasas es controversial, pues en algunos casos se está ante limitadas opciones terapéuticas, obligando a reutilizar antibióticos como son las polimixinas, debido a su alta sensibilidad frente a este tipo de betalactamasas. Sin embargo, este tipo de fármacos con llevan efectos secundarios graves, principalmente por la nefrotoxicidad. Lo que se ha demostrado es que el tratamiento combinado se ha mostrado superior frente a la monoterapia en términos de supervivencia. Dentro de las combinaciones que se han

descrito se encuentran: colistina/tigeciclina, colistina/carbapenems, colistina/aminoglucósidos y carbapenems /aminoglucósidos. Se ha recomendado el uso de carbapenémicos como el antibiótico base de la terapia combinada, esto debido a su acción tanto frente a los microorganismos productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) como frente a las carbapenemasas, siempre y cuando se cuente con CMI < 8 mg/L.¹⁵

Bibliografía

1. Pisonero JJ, Guanche H, Mir I, Enseñat R, Fiterre I, García B. Implementation of an antibiotic stewardship program at hospital and its economic impact [Implementación de un programa de control de antibióticos a nivel hospitalario: Efecto económico]. Rev Cuba Cir [Internet]. 2014;53(1):52–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84905233351&partnerID=40&md5=a872987214168f09069a749f708af0b0>
2. Organización Mundial de la Salud (2018). Resistencia a los antibióticos. Geneva: OMS. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
3. Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. Rev Cubana Med [Internet]. 2013;52(4):272–80. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000400006
4. Philippon A, Labia R, Jacoby G. MINIREVIEW Extended-Spectrum β -Lactamases. 1989;(3):1131–6. Available from: <https://aac.asm.org/content/33/8/1131.long>
5. Marín M, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2003;21(1):42–55. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X10700033>
6. López D, Torres MI, Prada C. Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. Univ y Salud [Internet]. 2015;18(1):190. Available from: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.161801.30>

7. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance [Internet]. *Antibiotic Discovery and Development*. 2014. 349-395 p. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/56/1/20/706785>
8. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(6):325–32.
9. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2015;22(1):90–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.08.002>.
10. Acuña M, Benadof D, Rodríguez P, Herrera P. Antibióticos y expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en agentes bacterémicos. *Rev Chil Pediatr*. 2011;82(3):198–203.
11. González E. Metalo- β -lactamasas: ¿el fin de los β -lactámicos? *Rev Peru Epidemiol* [Internet]. 2012;16(3):01–8. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203125431002>
12. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9:228–36. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(09\)70054-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(09)70054-4/fulltext)
13. Seral C, José Gude M, Javier Castillo F. Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídicas (Pampc ó cefamicinasas): Origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25(2):89–99.
14. Mandell GL. Update in Infectious Diseases. *Ann Intern Med*. 2013;135(10):897.
15. Meropenem. Drug Information Lexicomp® [Internet]. Topic 9613 Version 202.0. USA: Wolters Kluwer [citado 2019 febrero 20]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/cefepime-drug-information?search=cefepime&source=panel_search_result&selectedTitle=1~79&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

- Urgencias

3.3. Exposición sobre “Uso de ketamina en el Servicio de Emergencias” dirigida al personal médico especialista.

Uso de Ketamina en el Servicio de Emergencias

Laura Campos, IU Farmacia
Hospital México
Servicio de Emergencias

Característica	Midazolam (BZD)	Propofol	Ketamina	Fentanilo	Etomidato
Efectos	Ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante, relajante muscular, NO analgésica.	Hipnótico, sedante	Sedante, analgésico, amnésico	Analgésico	Hipnótico (menor)
PK/PD	Rápido comienzo	Rápido comienzo, corta duración y recuperación rápida. No se afecta por alteraciones hepáticas, renales	Rápido comienzo, corta duración	Rápido comienzo	Rápido inicio y duración corta
Depresión respiratoria	Si (dosis dependiente), aunque buena tolerancia hemodinámica. Más seguros, menos repercusión CV	Si (dosis dependiente), apnea. Mayor depresión cardiovascular (hipotensión, depresión contractilidad cardíaca, GC) Sd infusión.	No (ni hemodinamia). Aumenta el sistema simpático (RVS, FC, broncodilatación). No sin pt con aumento del consumo de oxígeno miocárdico, shock cardiogénico sin respuesta a catecolaminas (predomina efecto depresor cardíaco) CI, HT, HTA	Bradicardizante por estímulo vagal, efectos hemodinámicos menores que morfina.	Si. Perfil cardiovascular excelente (menor modificación PA, GC, FC)
Indicación	Inducción y mantenimiento de la sedación	Inducción IOT, sedación corta y ambulatoria. Efectos: broncodilatadores	Sedo-analgésia con compromiso cardiovascular y respiratorio. Efectos: broncodilatadores	Dolor Qx, crónico-oncológico	Anestesia

- Neonatología

3.4. Exposición sobre “Uso de anticonvulsivantes en neonatos” dirigida al personal médico especialista.

Uso de anticonvulsivantes en neonatos

Rotación médica: Servicio de Neonatología
Laura Campos Lara, IU Farmacia, UCR

- Geriatría

3.5. Exposición sobre “Uso de acetaminofén I.V en adultos mayores” dirigida al personal médico especialista.




Analgésia en el adulto mayor: acetaminofén I.V

Rotación médica: Geriatría
Laura Campos Lara (IU, UCR)



Acetaminofén: farmacocinética/farmacodinamia

- **Absorción:** rápida y completa; en el caso de la presentación I.V 100% biodisponibilidad.
- **Inicio de acción:**
 - **Oral:** < 1 h vs **IV:** analgesia: 5 a 10 min; antipirético: dentro de los 30 min.
 - Efecto máximo: IV: analgésico: 1 h
- **Duración:**
 - **IV, Oral:** Analgesia: 4 a 6 h
 - **IV:** Antipirético: ≥ 6 h
- **Volumen de distribución:** disminuye con la edad y en las mujeres, por ser una droga hidrofílica
 - No se ha encontrado diferencia en el volumen de distribución entre ancianos saludables y frágiles.
- **Metabolismo:** hígado
- **Eliminación:** riñón
 - El aclaramiento del fármaco se ve reducido en el adulto mayor, pero lo es aún más en el anciano frágil, aumentando la vida media de eliminación.*



- Obstetricia

3.6. Exposición sobre “Esquema de Parkland” dirigida al personal médico especialista.

Esquema de Parkland

Rotación Médica en Obstetricia
Laura Campos Lara (IU, UCR)

Esquema Parkland: terminación del embarazo en segundo trimestre

Mifepristona, 200 mg, VO; seguida en las próximas 24-48 h por:	Si no hay mifepristona disponible:	Si no hay misoprostol disponible:
<p>-Misoprostol: 800 mcg, vía vaginal; seguido por 400 mcg vía vaginal o sublingual c/d 3 h, hasta un máx de 5 dosis,</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p>-Misoprostol: 400 mcg, vía bucal c/d 3 h hasta un máx de 5 dosis.</p>	<p>-Misoprostol: 400 mcg, vía vaginal o sublingual c/d 3 h; hasta 5 dosis*. La dosis vaginal es superior a la sublingual en mujeres nulíparas.</p> <p>-Misoprostol: dosis de carga de 600-800 mcg, vía vaginal, seguida de 400 mcg vía vaginal o sublingual c/d 3 h puede ser más efectiva.</p> <p style="font-size: small;">*Si el aborto no se completa con las 5 dosis, se deja descansar 12 horas antes de iniciar el ciclo de nuevo</p>	<p>-Oxitocina: 20-100 U, I.V por 3 h, seguida por descanso de 1 h para diuresis. La dosis de oxitocina puede ser aumentada lentamente hasta un máx de 300 U en 3 h. **</p> <p>Administración: Diluir en 250 mL de solución I.V compatible (S.F)</p> <p style="font-size: small;">**No se usan comúnmente altas dosis de oxitocina por la respuesta ineficiente del útero a ella en este periodo gestacional.</p>

