

Universidad de Costa Rica

Facultad de Farmacia

Proyecto de Investigación para Optar por el Grado Académico de
Licenciatura en Farmacia

Informe Final de Graduación

“Monitorización del Uso de Antibióticos en el Hospital Dr. Tony
Facio Castro Durante el Año 2018”

Elaborado por:

Melody Dyana Godfrey Lowis

Número de Cédula:

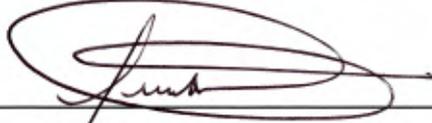
7-0212-128

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

San José, Costa Rica

Julio 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.”



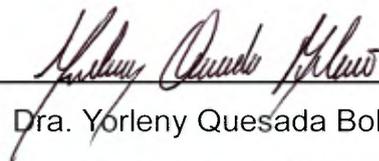
Dr. Luis Esteban Hernández Soto

**Decana o Representante de la Decana
Facultad de Farmacia**



Dra. Wendy Montoya Vargas

Directora de Práctica Dirigida



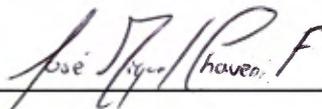
Dra. Yorlenny Quesada Bolaños

Tutora clínica



Dr. Luis Esteban Hernández Soto

Tutor académico



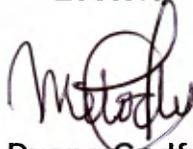
Dr. José Miguel Chaverri

Lector



Dra. Catalina Lizano Barrantes

Lectora



Melody Dyana Godfrey Lowis

Sustentante

DEDICATORIA

A Dios, mi familia, mi bebé en mi vientre y mi querida provincia Limón.

AGRADECIMIENTO

Primero necesito agradecer a Dios, porque definitivamente sin él no soy nada. Agradezco a mi familia por todo el apoyo brindado: mi madre Marta Lewis por su dedicación y esfuerzo por que nada me hiciera falta; a mi padre Malvern Ordain por pagarme los estudios universitarios y los años de estadía en San José; a mi esposo Kendrick Jaentschke por ser soporte para mí incluso en la distancia. A mi abuelita Albertina Lewis, mi padre Hector Godfrey y mis hermanos Harmony y Hecmart por su apoyo incondicional. También agradezco a todas las personas que me han dado el primer empujón al inicio de la carrera: don Frank Hilton y doña Zully Mata por permitirme laborar con horarios flexibles lo suficiente para no interrumpir mis estudios; a mi amiga Teyshell Simpson por ser un apoyo emocional ya que comprendía lo que era estudiar estando lejos de nuestro hogar en Limón. Agradezco a mis compañeros de la Universidad que me apoyaron aliviando la carga académica; a mis suegros, mis amistades, madres y padres de la iglesia que me apoyaron con oración, a los docentes que me ayudaron con la reposición de pruebas y/o trabajos para no presentarlos en Sábados. Agradezco al personal de la farmacia del hospital Tony Facio Castro en Limón por su recibimiento tan familiar hacia mí en la última etapa de la carrera, y a todos los que en algún momento me brindaron palabras de apoyo para no rendirme.

Muchas gracias.

INDICE GENERAL

INDICE DE TABLAS	6
INDICE DE FIGURAS.....	7
REGISTRO DE ACTIVIDADES DE LA PRÁCTICA CLÍNICA	8
ANEXOS	18
Plan de Atención a Funcionarios HTFC.....	19
Protocolo de receta física	20
Presentación realizada a los médicos de Medicina Interna.....	21
Calendario de sesiones asistidas todos los miércoles	21
Talleres asistidos (Lavado de manos, Normas de Tuberculosis y Abordando al paciente con VIH/SIDA).....	22
Foto de material brindado en atención farmacéutica a paciente con Hipertensión Arterial	23
Realización del carné de retiro de medicamentos para pacientes VIH	23
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	24
RESUMEN.....	24
JUSTIFICACIÓN	25
OBJETIVOS	28
OBJETIVO GENERAL.....	28
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
HIPÓTESIS	29
MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL	29
ANTECEDENTES	44
METODOLOGÍA.....	47
Población	48

Criterios de inclusión	48
Criterios de exclusión	49
RESULTADOS	49
CANTIDAD Y COSTO DE LOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN EL HTFC DURANTE EL AÑO 2018.....	49
CANTIDAD DE ANTIBIÓTICOS DESPACHADOS SEGÚN ÁREA DEL HOSPITAL.....	53
PERFIL DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS MÁS UTILIZADOS..	56
DISCUSIÓN.....	61
CONCLUSIONES.....	65
RECOMENDACIÓN	65
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	67

INDICE DE TABLAS

Tabla I. Antibióticos LOM y no LOM autorizados, utilizados en el HTFC durante el año 2018.....	50
Tabla II. Cantidad de recetas de antibióticos despachados por área del HTFC durante el año 2018.	54
Tabla III. Resumen de los principales microorganismos aislados en diferentes cultivos de pacientes del HTFC durante el 2018.	57
Tabla IV. Resumen del porcentaje de resistencia de los principales microorganismos aislados en los diferentes cultivos de pacientes a los antibióticos más utilizados en el HTFC durante el año 2018.....	58

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Demostración gráfica de la cantidad de recetas de antibióticos LOM despachadas por paciente en el HTFC durante el año 2018. **51**

Figura 2. Demostración gráfica del costo del tratamiento de antibióticos LOM utilizados en el HTFC durante el año 2018. **52**

Figura 3. Demostración gráfica del costo del tratamiento de antibióticos No LOM autorizados para ser utilizados en el HTFC durante el año 2018. **53**

Figura 4. Demostración gráfica de la cantidad de recetas de antibióticos despachados por área del HTFC durante el año 2018. **55**

REGISTRO DE ACTIVIDADES DE LA PRÁCTICA CLÍNICA

Objetivo: Reconocer los elementos básicos de la gestión de los medicamentos y otros insumos hospitalarios, incluyendo la selección, compra, almacenamiento y distribución

Actividades:

Se entrevistó al jefe del almacén local del hospital, al encargado del SIFA (Sistema integrado de Farmacia) y al encargado del almacén de despacho. Se colaboró con el conteo de pedidos y la verificación de la documentación.

Se trabajó de la mano con el Farmacéutico Administrador de la farmacia del hospital para conocer acerca de aspectos económicos de los medicamentos; se colaboró con la realización de caja chica, extra pedidos, ordenamiento de documentos, registro de psicotrópicos y estupefacientes para enviar al ministerio de salud, reuniones con jefatura y con miembros del personal, recolección de datos de indicadores de producción, creación de planes para la optimización del funcionamiento de la farmacia, entre otras funciones administrativas.

Conclusiones de aprendizaje:

- El insumo hospitalario se obtiene del Centro de Distribución Central (ALDI) de la CCSS. El jefe del almacén realiza pedido; no hay límites de pedido (se puede pedir siempre que se necesite), sin embargo existen ya fechas según el cronograma anual del ALDI.
- El almacén local distribuye medicamentos a 5 áreas de salud en Limón: Coco, Siquirres, Talamanca, Matina y Valle la Estrella; también hay casos en que otros hospitales del país se encuentran sin cierto medicamento y lo mandan a pedir como lo fue con el caso del Irbesartán que a nivel nacional había un déficit excepto en el almacén local localizado en el Hospital Tony Facio; igualmente viceversa, si el Tony Facio requiere de algún

medicamento que se encuentre en otro hospital, existen días asignados según el hospital para mandar a pedirlos. Esto se documenta en un ampo en donde el paciente tiene que firmar en cuanto lo retire.

- Se aprendió acerca de los aspectos que hay que considerar al montar un cartel; los requisitos que el oferente debe cumplir y las formas de evaluación. También se comprendió el proceso para una caja chica y la importancia de conocer el gasto mensual de algún producto o medicamento con el fin de no quedar sin insumos y realizar los pedidos con tiempo.
- No es fácil administrar una farmacia de hospital, es importante contar con un personal que sirva de apoyo para cumplir con todas las funciones, documentaciones y permisos en el tiempo establecido.

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)

Actividades:

En las mañana se llevan los “carritos” de medicamentos ya preparados por los técnicos; se lleva junto con un ampo que contiene las respectivas recetas, un tarro para recaudar los medicamentos que se devolverán o sobrantes, y un cuaderno para apuntar si queda algún medicamento pendiente por entregar además para hacer firmar al enfermero que las reciba. Se corroboran los medicamentos paciente por paciente con el enfermero para verificar los medicamentos empacados. En caso que el enfermero tenga un medicamento en el kardex que no se tiene preparado en el carrito, se verifica si este tiene receta, si se encuentra vencido, si se encuentra en stock o si fue error de farmacia al no empacarlo. Se deja el carrito preparado y se lleva el del día anterior.

Se aprendió a realizar la revisión de carritos antes de su distribución. Se trata de corroborar que las gavetas que corresponden a cada cama contengan lo mismo que se encuentra prescrito en las recetas que se encuentra en el ampo. Si hay

dudas, se cuenta con el sistema SIFA que bajo el perfil de UNIDO (unidosis) se puede verificar lo que cada paciente tiene prescrito por salón.

Se prepararon los medicamentos para los pacientes hospitalizados que se les dio salida; para eso hay que corroborar la información del expediente con la receta y partir de ahí se preparan los medicamentos y se dejan en el espacio asignado por salón; luego llegará un enfermero por ellos.

Conclusiones de aprendizaje:

- La distribución de los medicamentos es un trabajo en equipo; además, al tener que pasar por tantas personas (técnicos, farmacéuticos, enfermeros) puede presentarse una equivocación por lo que nunca está de más la verificación.
- Es importante corroborar la información dada por el médico ya sea en el expediente digital como físico para no brindarle al paciente menos o más tratamiento de lo que requieren al momento de dejar el hospital.

Objetivo: Aplicar los conocimientos adquiridos sobre información de medicamentos y atención farmacéutica tanto a pacientes como personal de salud actividades

Actividades:

Se realizó dispensación de medicamentos a pacientes asmáticos, con hipertensión arterial, con dolor muscular, con infecciones (antibióticos), y con fiebre; estos eran pacientes de consulta externa y emergencias. También en otra ocasión se realizó dispensación de medicamentos antirretrovirales a pacientes VIH+, además de recomendaciones no farmacológicas respecto a su alimentación.

Se realizó dispensación a madres cuyos hijos llevaban antibiótico en polvo para reconstituir. Se le explicó cómo preparar, la importancia de la agitación antes de

cada toma y la importancia de cumplir con el tratamiento hasta el tiempo prescrito y no compartir el medicamento con nadie más aunque haya sobrante.

Se brindó atención farmacéutica a paciente con HTA sin núcleo de ayuda que egresaría del hospital; se le realizó un calendario de medicamentos antihipertensivos, se le dio un brochure de “Reglas de oro para controlar la presión arterial” en la cual se le instaba a evitar el consumo de alcohol, evitar el fumado, disminuir el consumo de sal, entre otras recomendaciones.

Se realizó una presentación de los anticoagulantes utilizados en el hospital para luego exponer su mecanismo a algunos profesionales del área de Medicinas.

Se asistió a visita hospitalaria de un paciente VIH+ con posible diagnóstico de Tuberculosis. Se le brindó información a la paciente respecto al agente causante, los factores de riesgo, las características particulares de la patología, información del tratamiento incluyendo la forma de toma, los efectos secundarios que podrían darse, la importancia de la adherencia y aspectos de cuidados e higiene que la paciente necesita practicar.

Se brindó asesoría a pacientes de la clínica del dolor respecto al correcto almacenaje de sus medicamentos, además de recordarles de la importancia de no compartir sus tratamientos.

Se estudió la manipulación de la nueva presentación del dispositivo para la administración de Formoterol y luego se expuso a los compañeros de la farmacia para que todos entendieran cómo es que funciona. Se le adicionó a cada caja de Formoterol un documento con la explicación del uso del dispositivo; este documento tiene imágenes y está explicada de forma muy clara para entendimiento del paciente; se realizó dispensación de este producto a las personas que lo estaba utilizando por primera vez.

Se participó en la feria del día del paciente con hipertensión arterial asistiendo con atención farmacéutica de personas con hipertensión; también se abarcó las personas con diabetes. Se les entregó carné de medicamentos y material de educación.

Se le brindó atención farmacéutica a grupos de pacientes o familiares con enfermedad renal crónica en el hospital de día.

Conclusiones de aprendizaje:

- La técnica de la preparación de una presentación resulta útil ya que hay que investigar del tema en cuestión para brindar toda la información de forma confiada y profesional. Al tener que exponer a un grupo de profesionales, uno se prepara para ser apto para responder cualquier pregunta que puedan realizar, y al mismo tiempo se va aprendiendo de datos más actualizados que han surgido respecto al tema.
- En el caso del paciente VIH+, había un momento establecido para brindarle información respecto al uso correcto de sus medicamentos, pero con el resto de los pacientes la dispensación se daba en ventanilla donde se entregaban los medicamentos de todos. Hay que considerar hablar con discreción al momento de dispensar ciertos medicamentos, como lo fue el caso de un paciente que llevaba pretratamiento para examen de próstata; también hay que considerar que el paciente puede estar malhumorado por llevar bastante tiempo esperando por su tratamiento, por lo que hay que abordarlos de forma rápida, concisa y eficaz. Importante entender que la actitud de los pacientes no se debería tomar de forma personal, no se puede esperar que estén felices y de buen humor si se encuentran enfermos.
- Es deber del farmacéutico velar por la adherencia a los medicamentos de los pacientes por lo que debe notar si este tiene asistencia familiar y/o cubrir las faltas que podrían inducir a un fallo de adherencia como lo podría ser el olvido de la toma de su tratamiento, el desconocimiento de la utilidad de sus medicamentos, o el horario de consumo de estos.
- Las ferias de salud son una herramienta útil para el abordaje de las personas que sufren alguna patología.
- Dedicar un día o unas horas para la atención de los pacientes y su educación, es parte del mejoramiento de la adherencia a tratamientos.

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

Actividades:

Se participó en el Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos, asistiendo en la recolección diaria de datos de los pacientes hospitalizados que utilizaban Cefotaxima y luego asistiendo a la reunión con el equipo multidisciplinario a evaluar cada caso. Posteriormente, la monitorización se amplió a Vancomicina, Imipramina, Amikacina, Ceftazidima, Oxacilina y Gentamicina.

Conclusiones de aprendizaje:

- La monitorización farmacoterapéutica en pacientes presenta beneficios tanto para el paciente como para el centro de salud. Al investigar si un medicamento está siendo utilizada para el diagnóstico correcto, o en la dosis correcta, o a la frecuencia adecuada, se logra prevenir efectos adversos exacerbados en los pacientes y/o en el caso de los antibióticos se logra contrarrestar la resistencia que las bacterias puedan generar. Hubieron casos en que se encontraron pacientes con un antibiótico incorrectos cuyo resultado microbiológico de la bacteria era resistente, al notarlo se logró cambiar de antibiótico de inmediato para evitar que el paciente se exponga a un medicamento no funcional y que además genere resistencia.
- Al detectar estos casos el beneficio también se obtiene reduciendo costos para el centro, ya que al prevenir una resistencia a los antibióticos con que se cuenta no se necesita recurrir a la compra de tratamientos más costosos; además al mejorar el paciente, disminuye su tiempo de hospitalización.

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:

Formulación de solución salina nasal: Fue básicamente introducir suero en goteros nasales pero hubo que pasar por todo el proceso de asepsia y esterilidad como si se estuviera realizando cualquier otra preparación magistral incluyendo el uso de doble botas, lavado aséptico de manos, uso de material estéril, aplicación de alcohol, preparación en capilla, etc.

Se prepararon papelitos de Omeprazol para tratamiento de un mes a niño de 9 años de edad; para esto se acudió al cálculo matemático para calcular cuántas cápsulas se necesitaban para cubrir la dosis prescrita, y a partir de ahí se procedió a la distribución del medicamento. La distribución de las perlas de Omeprazol se realizó en forma manual y con cálculo visual, ya que no se cuenta con una balanza; todo se realizó de forma manual y al final se verificó cuáles papelitos requerían un reajuste en la cantidad. Finalmente se realizó el doblaje del papel, se empacaron en bolsitas y se etiquetaron para realizar la respectiva dispensación a la madre del paciente.

Se realizaron preparaciones nutricionales parenterales para 5 adultos y un neonato; estos se realizaron por triplicado ya que fue un día Viernes y hay que dejar lista la alimentación para el fin de semana.

Conclusiones de aprendizaje:

- Al realizar formulaciones magistrales, es importante considerar siempre la asepsia que se debe tener durante estos procesos. Tanto la zona de trabajo como el profesional a preparar, debe cumplir con las medidas de asepsia.
- Para el caso de la formulación de solución salina nasal se requirió un campo estéril, pero en el caso de los papelitos no; dependiendo de la vía de administración y del medicamento que se prepara, se puede realizar en

procedimiento en un campo estéril o en un campo catalogado como limpio según las normas ISO. Para la preparación de los papelitos no se necesitó de una capilla, sin embargo se realizó la respectiva limpieza y desinfección de la zona, y se utilizaron los respectivos implementos personales así como el lavado de manos previo y después del procedimiento.

- Hay que tener mucho cuidado y paciencia, no se puede querer realizar las preparaciones de forma acelerada. En el caso de los papelitos, había que tener mucha paciencia ya que las perlas de Omeprazol se desplazan con mucha facilidad, característica que causaba algunas pérdidas al momento de colocarlas sobre el papel encerado.
- Es importante comenzar las preparaciones con buen tiempo de anticipación al momento de entrega; en el caso de los papelitos, es todo un procedimiento desde la limpieza de la zona, el lavado de las manos, el corte de los papelitos con misma medida, la abertura de las cápsulas y la distribución del contenido en partes iguales, el cierre de los papelitos, y luego el empaque y etiquetado de cada uno. Se tuvo que comenzar al menos una hora y media antes de la hora acordada para la entrega. La puntualidad es necesaria debido a la urgencia con que se requiere iniciar el tratamiento o también puede darse el caso en que el paciente vive lejos del centro de preparación y no puede estar viajando para regresar.
- Se necesita conocer las necesidades nutricionales de cada paciente; para algunos pacientes se ameritó el uso de lípidos y para otros no, algunos necesitaban más aminoácidos que otros, y así sucesivamente con todos los componentes de las formulaciones. Para el caso de neonatos, en este centro de salud no se utilizan lípidos ya que por ser recién nacidos tienen su sistema endocrino un poco sensible y puede causar trigliceridemia o alguna otra afectación por el aumento de grasas. Igualmente hay que recordar la asepsia, todo lo que se introduce al cuarto de preparación debe estar limpio y rociado con alcohol y el personal con su respectivo traje protector de contaminación. Las trazas son más estables que las vitaminas, por lo que estas se utilizaron en las formulaciones para los días Sábado y

Domingo mientras que las vitaminas se utilizaron solo para la bolsa del mismo Viernes. Lo que importa considerar ampliamente al momento de realizar muchas formulaciones a la vez, es que se debe trabajar en forma ordenada y con calma para evitar confusiones en la cantidad de los componentes de las formulaciones o aún peor, confusiones de pacientes a las cuales se le asigna la bolsa ya preparada.

Objetivo: Emplear técnicas y métodos de instigación para el diagnóstico, análisis y resolución de problemas.

Actividades:

Todos los miércoles se asistió a una sesión médica en donde se brindaba información de alguna patología y en algunos casos se involucraba un caso clínico vivido en el centro de salud, de esta forma se nos instaba a investigar y a meditar respecto a cosas que pudieron hacerse diferente o fallos que se pudieron evitar.

En el despacho se revisaban las dosis de las suspensiones y todas las pediátricas; para eso se utilizó el Manual de Prescripción Médica 19a edición y el Pediatric Dosage Handbook 14a Edición.

Se investigaron dudas y consultas realizadas por otros profesionales del hospital como por ejemplo la forma de utilización del azul de metileno en paciente de Cuidados Intensivos.

Se indagaban ciertas dosis que los médicos prescriben, como lo fue en el caso de un médico que prescribió 1,200mg de Fluconazol para tratar Cryptococcosis; para casos así, se accedió a UpToDate o cualquier otro que brindara los artículos más actualizados.

Se revisaban las prescripciones y etiquetas de cada medicamento a despachar con el fin de verificar las dosis y enmendar cualquier error de cálculo ya sea en la dosis o en la frecuencia de los tratamientos.

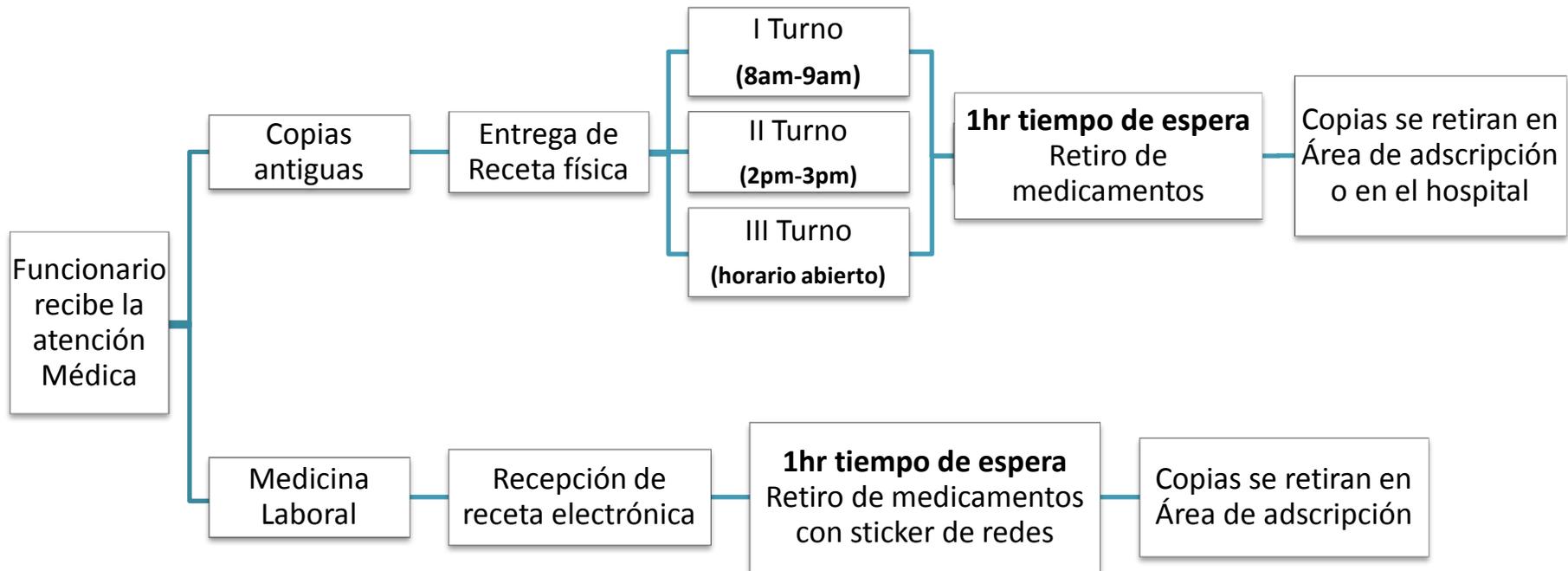
Se realizó un trabajo de investigación basado en la necesidad de implementar insumos para llevar a cabo un Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos. El proyecto se adjunta en Anexos.

Conclusiones de aprendizaje:

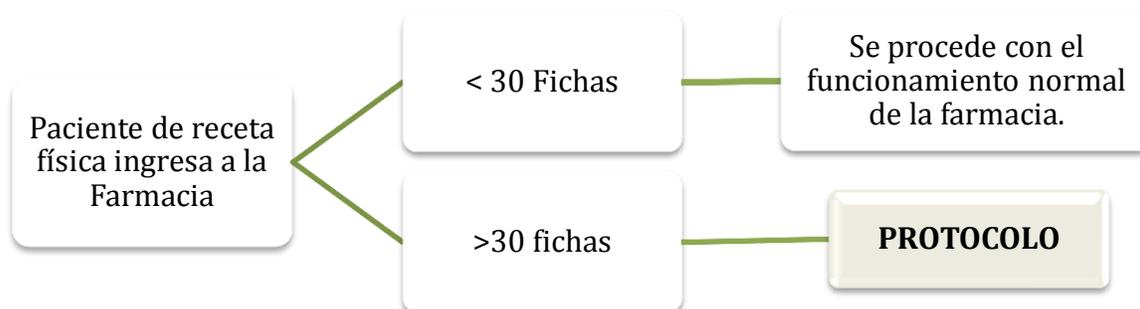
- Entre las funciones farmacéuticas es importante corroborar cualquier duda ya sea propia o de otros profesionales de la salud. Somos nombrados los expertos en medicamentos, por lo que la investigación debe ser parte de nuestros quehaceres para mantenernos siempre actualizados y seguros de los despachos y dispensaciones que realizamos.
- Definitivamente no es lo mismo leer casos clínicos en la teoría, que vivirlos en el día a día en el hospital; enfrentarse a las situaciones diarias de un centro de salud es la mejor forma de implementar técnicas de aprendizaje y realizar análisis para la resolución de los problemas.

ANEXOS

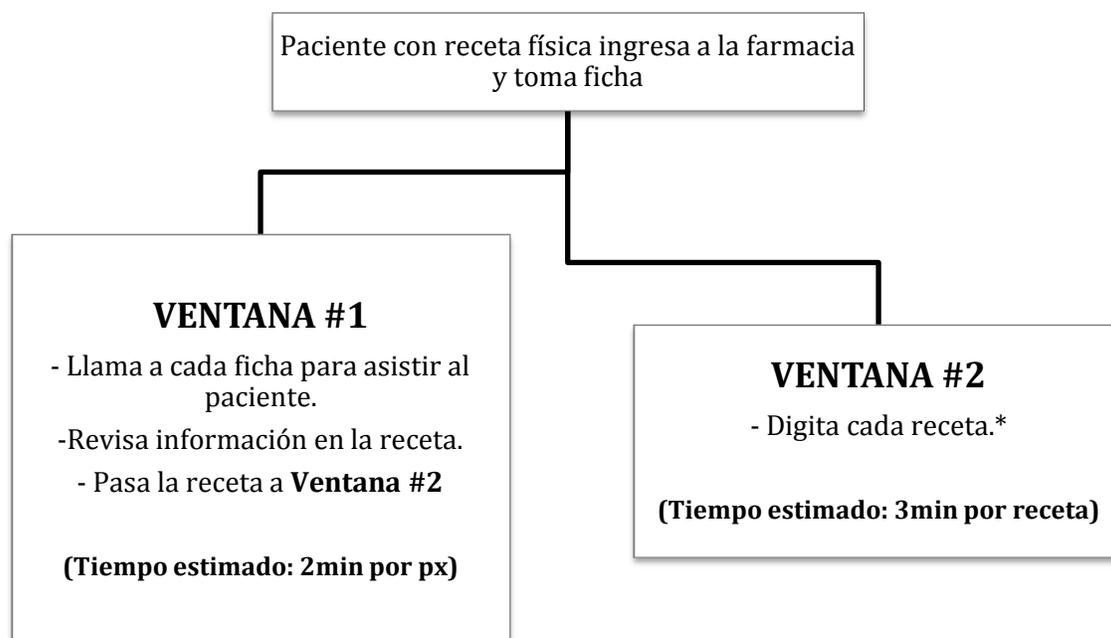
Plan de Atención a Funcionarios HTFC



Protocolo de receta física



El funcionamiento normal de la farmacia se base en las 4 ventanas activas; 2 ventanas atendiendo las recetas que ingresan del EDUS, y 2 ventanas que atienden las recetas físicas. Cuando hay menos de 30 fichas, las 2 ventanas encargadas de las recetas físicas llaman, atienden al paciente, revisan la receta y la digitan; el tiempo estimado para este proceso es de 4 minutos por paciente. En caso de contar con más de 30 fichas, se procederá con el protocolo.



*En caso que la cantidad de recetas a digitar es muy elevado, se le solicitará ayuda en el despacho para digitar desde una de las computadoras de este departamento.

Se le asignará a un técnico del despacho para salir a retirar las recetas digitadas en **Ventana #2** para proceder con el acopio.

Presentación realizada a los médicos de Medicina Interna



ANTIPLAQUETARIOS

Melody Dyana Godfrey Lewis

Interna – Farmacia

UCR

Calendario de sesiones asistidas todos los miércoles

SESIONES MÉDICAS MIÉRCOLES 2019 DE 7:00 AM A 8:15AM		
FEBRERO 2019	6	SOPORTE NUTRICIONAL
	13	MEDICINA INTERNA
	20	GERIATRIA
	27	CARDIOLOGIA
MARZO 2019	6	GINECOLOGIA
	13	ORTOPEDIA
	20	SIQUIATRIA
	27	TRABAJO SOCIAL
ABRIL 2019	3	EMERGENCIAS
	10	EPIDEMIOLOGIA
	17	PATOLOGIA
	24	CIRUGIA PEDIATRICA
MAYO 2019	1	FERIADO
	8	OTORRINOLARINGOLOGIA
	15	MEDICINA INTERNA
	22	UROLOGIA
JUNIO 2019	29	GERIATRIA
	5	CARDIOLOGIA
	12	CUIDADOS INTENSIVOS
	19	NEUROLOGIA
	26	EISAM

Talleres asistidos (Lavado de manos, Normas de Tuberculosis y Abordando al paciente con VIH/SIDA)

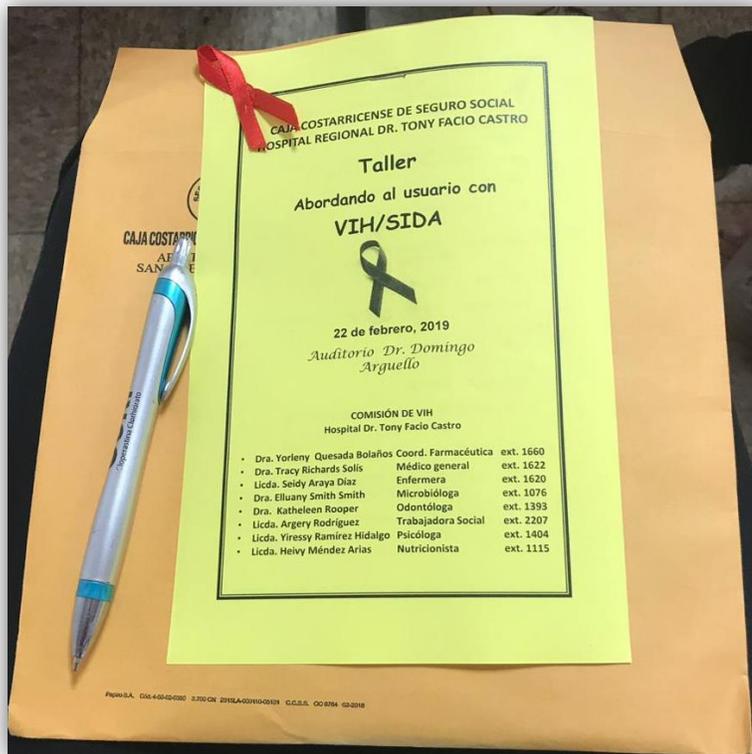
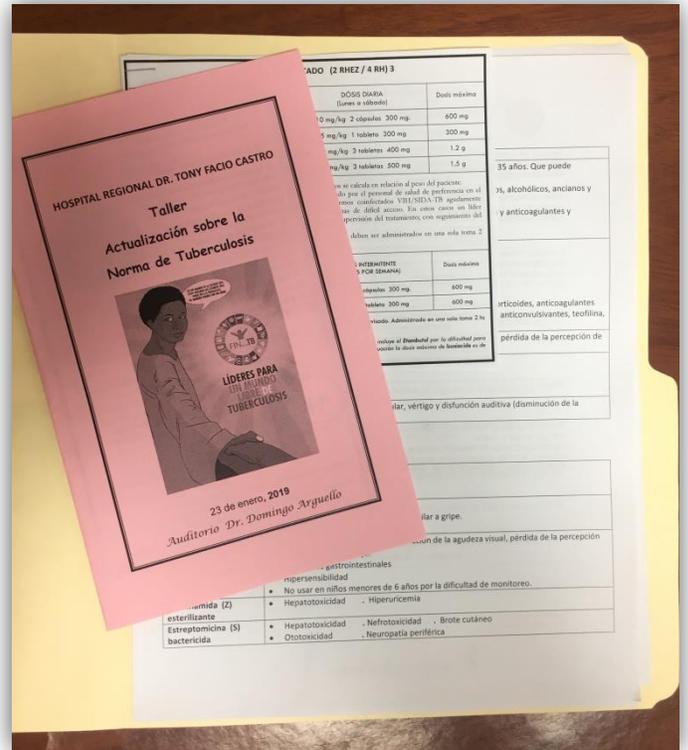
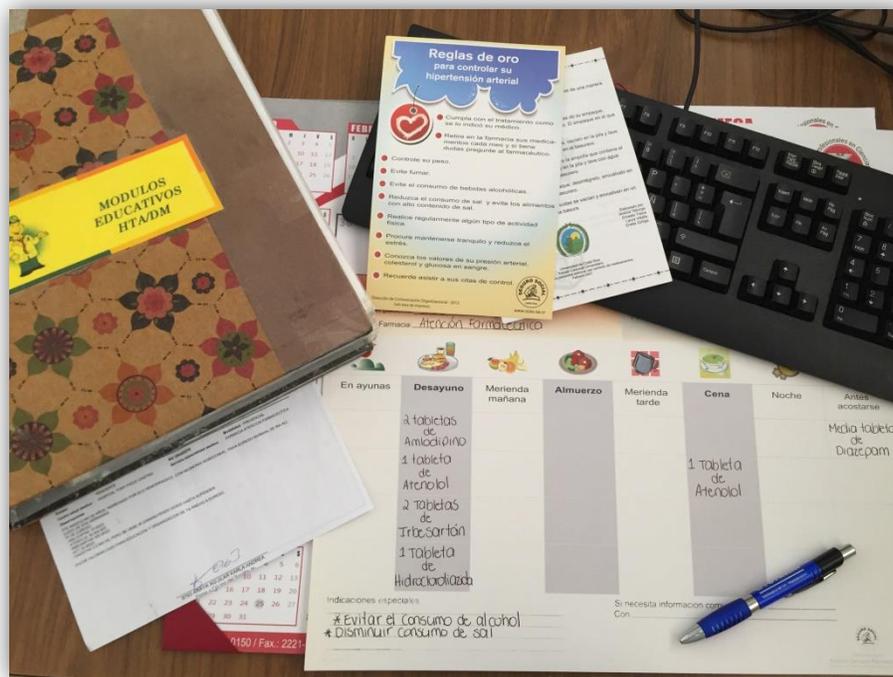
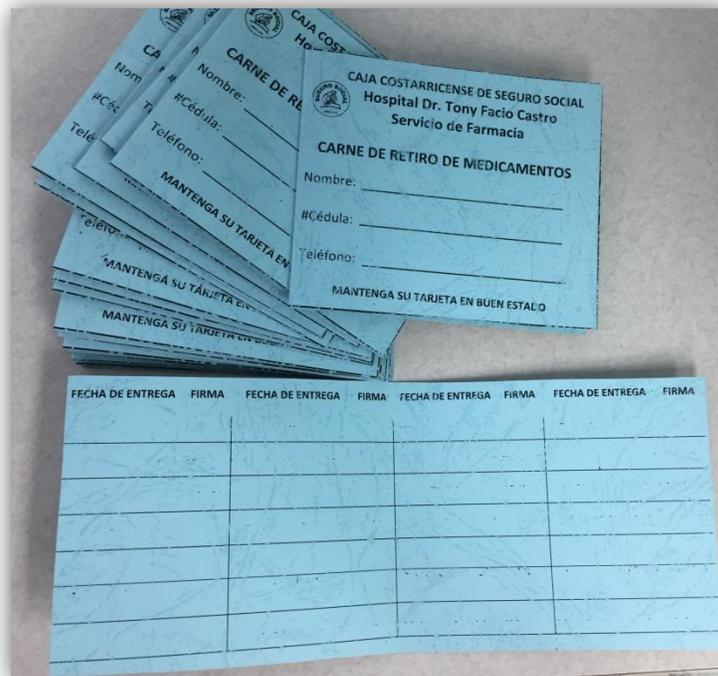


Foto de material brindado en atención farmacéutica a paciente con Hipertensión Arterial



Realización del carné de retiro de medicamentos para pacientes VIH



Proyecto de investigación

MONITORIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN EL HOSPITAL DR.TONY FACIO CASTRO DURANTE EL AÑO 2018.

Godfrey Lowis M.D ^a, Quesada Bolaños Y ^b, Hernández Soto L.E ^c

^a *Estudiante de Licenciatura en Farmacia. Universidad de Costa Rica. melodyana9@gmail.com*

^b *Farmacéutica. Máster en Gerencia de Salud. Servicio de Farmacia, Hospital Dr. Tony Facio Castro. Caja Costarricense de Seguro Social. yquesada@ccss.sa.cr*

^c *Farmacéutico. Docente del Departamento de Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. luis.hernandez@ucr.ac.cr*

RESUMEN

En este proyecto se analizó el consumo y el costo de los antibióticos de la lista oficial de medicamentos de la CCSS y los que fueron autorizados durante el 2018 en el hospital Dr. Tony Facio Castro en Limón; también se determinaron las tres áreas de mayor despacho de antibióticos de este centro hospitalario para finalmente resumir el perfil de resistencia de los microorganismos aislados en este hospital hacia los antibióticos más despachados. Para realizar este estudio transversal descriptivo retrospectivo se utilizó el Sistema Integrado de Farmacia (SIFA) para obtener el consumo total, el costo de los antibióticos y las áreas del hospital de mayor despacho; también se solicitó al laboratorio clínico del hospital el perfil de resistencias a antibióticos para determinar los microorganismos predominantes en el hospital en el 2018. El total de recetas de antibióticos utilizados fue 79,424 con un costo total de 128, 847,882.20 colones. El antibiótico estrella (de mayor recetas despachadas) del hospital TFC es la Cefotaxima, seguido por Clindamicina y Amoxicilina. La Cefotaxima es un antibiótico de uso hospitalario que trata diagnósticos como Osteomielitis, infección de tejido blando, fractura expuesta, ITU complicada, complicaciones de piel, entre otros; el área de Cirugías es el que más despacha Cefotaxima en este hospital. La Polimixina E es el antibiótico No LOM de mayor costo utilizado en este centro de salud. La *klebsiella pneumoniae* es uno de los microorganismos predominantes en el HTFC y se aísla de cualquier muestra humano. Este microorganismo es de los que presentan más resistencia a la mayoría de los antibióticos. Este proyecto pretende ser un insumo para el Programa de Optimización de uso Antimicrobiano que se está estableciendo en este centro hospitalario.

JUSTIFICACIÓN

La política de antibióticos es el conjunto de estrategias y actividades llevadas a cabo para organizar el tratamiento antimicrobiano en un hospital, promover el uso apropiado de los antibióticos y conseguir resultados positivos en la salud de los pacientes. La Comisión de Infecciones y Antimicrobianos (CI) es la responsable de la política de antibióticos en los hospitales (1). Los principios básicos que deben dirigir la política de antibióticos son tres: la medicina basada en la evidencia, la epidemiología local y la libertad de prescripción de los facultativos (1). La optimización del uso de antibióticos es necesaria ya que las tasas de resistencia bacteriana están en aumento en nuestro país. Entre las consecuencias negativas del uso inapropiado de antimicrobianos está la generación y diseminación de las resistencias bacterianas, y con ello el agotamiento global de los antimicrobianos activos. La política de antibióticos es también necesaria por razones económicas, es por eso que para los objetivos tradicionales de la política de antibióticos resulta imprescindible añadir objetivos de eficiencia en el uso de los antimicrobianos (1).

La política de antibióticos llevó al nacimiento de los programas institucionales de optimización de tratamientos antimicrobianos (PROA), que en inglés se denominan más frecuentemente “Antimicrobial Stewardship Programs” (2). Estos programas se realizan con el fin de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias) y garantizar la utilización de tratamientos considerando el aspecto de costo-eficiencia (2).

Debido a la importancia de este tipo de actividades y a la gran variabilidad de posibilidades sobre el uso de antibióticos, la IDSA (Infectious Diseases Society of America) elaboró recientemente una guía clínica definiendo el marco de actuación y la dinámica de funcionamiento de este tipo de programas en hospitales norteamericanos (3). La idea de los PROA nació en España, sin embargo existe aún escasa información sobre la frecuencia con la que se realizan intervenciones

de mejora de uso de antibióticos en los hospitales españoles. Recientemente se han publicado los datos de una encuesta nacional dirigida a miembros de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en la que apenas el 40% de los 78 hospitales encuestados realizaban algún tipo de medida programada dirigida a la mejora de la utilización de antibióticos en hospitales (4).

Actualmente, el Gobierno del Bicentenario en Costa Rica lanzó un Plan De Accion Nacional De Lucha Contra La Resistencia A Los Antimicrobianos Costa Rica 2018-2025. Se realizó una estimación aproximada del consumo de antimicrobianos a través de datos de importación y fabricación para consumo nacional utilizando la dosis habitante por día (DHD). El total de antimicrobianos consumidos en Costa Rica en los años 2015 y 2016 evidenció que el consumo de Amoxicilina para el año 2015 fue de 8,127 mg y para el 2016 fue de 8,800 mg; se notó que los antimicrobianos con menos consumo en ambos años fueron Amoxicilina combinada con Claritromicina y Lansoprazol, Amoxicilina combinada con Sulbactam, Ertapenem, y Ampicilina con Sulbactam (5). Este Plan Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos se sustenta en la Ley General de Salud y el Decreto N° 40556-S del Reglamento del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (6), la Ley General del Servicio Nacional de Salud Animal 8495 (7), la Ley de Protección Fitosanitario 7664 (8), y el Reglamento a la Ley 26921-MAG (9).

Según un comunicado realizado en la página oficial de la CCSS en línea, el 16 de Mayo del año 2018, se informó que el Hospital Nacional San Juan de Dios realizaba una vigilancia estricta de casos clínicos gracias a la creación de la Unidad de Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias (UPCII) y el establecimiento de un PROA en el servicio de ortopedia. El PROA de este centro de salud se compone de un equipo multidisciplinario formado por dos infectólogos que guían el proceso, la toma de decisiones para utilizar uno u otro antibiótico se realiza en conjunto con la participación de un microbiólogo, epidemiólogo, farmacéutico, enfermera, médico general y ortopedistas; se reúnen todos los

miércoles para valorar los casos y establecer los protocolos de abordaje tanto de protección ante posibles infecciones, como de tratamiento. Finalmente, se espera ampliar el PROA a otros servicios del hospital San Juan de Dios (10).

En el hospital regional de Costa Rica, Dr. Tony Facio Castro, ubicado en la provincia de Limón, nació la iniciativa de implementar un PROA a finales del año 2018. Un grupo de profesionales que involucró un médico especialista de la Unidad de Cuidados Intensivos, microbiólogos, y una farmacéutica, se han reunido constantemente evaluando el uso de Cefotaxima en pacientes hospitalizados. A pesar de la falta de un médico especializado en inmunología y la falta de organización y asignación de roles para este programa, poco a poco se ha ido evaluando el uso de otros antibióticos de uso restringido como lo son Ceftazidima, Vancomicina, Imipenem, Amikacina, y Gentamicina. Son numerosas las intervenciones que pueden plantearse con la intención de mejorar el uso de los antimicrobianos en los hospitales, una vez evaluada su eficacia de forma sistemática (11). Los PROA han sido definidos como: “la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados” (12); por esta razón, se ha considerado la necesidad de monitorear el uso de antimicrobianos con el fin de aportar al estudio de la epidemiología local. A partir de la monitorización del uso de antibióticos, se podría implementar un PROA e incluso trabajar en proyectos de estudios de resistencia en este centro de salud.

Se debe intentar monitorizar el consumo de todos los antimicrobianos en un centro de salud. Las reducciones en el consumo de determinados antibióticos puede conllevar al aumento de consumo de otros, que incluso pueden tener mayor repercusión o suponer cambios en la eficacia clínica. También la monitorización del consumo de antibióticos en un hospital permite detectar diferencias en los patrones de uso respecto a otros centros. Es por esto que en caso de implementar un PROA en un centro de salud, es recomendable en primera instancia identificar cuáles son los antibióticos de mayor uso, para así incluir indicadores que faciliten la comparabilidad con otros centros. Es conveniente que los PROA diseñen

informes estándar de consumo de antimicrobianos (12), por esta razón, el objetivo de este trabajo es analizar uso de los antibióticos de la lista oficial de medicamentos de la CCSS y los que no son de la lista oficial pero fueron autorizados para ser utilizados en el hospital regional Dr. Tony Facio Castro durante el año 2018, con el fin de aportar insumos para el programa de optimización de uso del antimicrobianos (PROA) del hospital.

Planteamiento del problema

En el hospital Dr. Tony Facio Castro de Limón se está implementando un programa de optimización de uso de antimicrobianos, pero este centro de salud no monitorea el consumo de antibióticos ni ha establecido un perfil de resistencia local.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar el uso de los antibióticos de la lista oficial de medicamentos de la CCSS y los que no son de la lista oficial pero fueron autorizados para su uso en el hospital regional Dr. Tony Facio Castro (HTFC) durante el año 2018, con el fin de aportar insumos para el programa de optimización de uso del antimicrobianos (PROA) del hospital.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la cantidad y el costo de los antibióticos despachados en el hospital durante el año 2018.
2. Determinar las áreas del hospital con mayor número de antibióticos despachados durante el 2018.
3. Resumir el perfil de resistencia de los microorganismos aislados en el HTFC a los antibióticos más utilizados en el hospital durante el año 2018.

HIPÓTESIS

Al establecer un sistema de monitoreo del consumo de antibióticos, se obtiene una visión amplia de la cantidad y el costo de antimicrobianos utilizados en un centro de salud, logrando mantener actualizado el perfil de resistencia de microorganismos locales.

MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

Un antibiótico es una sustancia química producida por un ser vivo como hongos o bacterias, o fabricada por síntesis para modificar características del agente biológico y así mejorar sus propiedades (13,14); esta sustancia funciona paralizando el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos (bacteriostático) o causando su muerte (bactericida)” (15). El antibiótico se ha considerado como uno de los descubrimientos terapéuticos más importantes y para el año 1859, Louis Pasteur propuso el desarrollo de la terapéutica antibiótica mediante la “teoría microbiana de la enfermedad.” (5) Seguidamente en 1881, el médico rural alemán Robert Koch, introdujo un medio sólido en placas en el cual se podía sembrar y detectar el crecimiento de las bacterias. Para las décadas posteriores los estudios de Koch y Pasteur colaboraron con el descubrimiento y la descripción de muchos agentes causales de la mayoría de las enfermedades bacterianas. En 1889, Paul Vuillemin de la Universidad de Nancy en Francia, describió a las sustancias que son capaces de inactivar o directamente matar a otros seres como un fenómeno el cual denominó “influencias antibióticas”, y fue Selman Waksman, un microbiólogo estadounidense que descubrió la Estreptomina, quien propuso en 1941 la utilización del término “antibiótico” para referirse a este grupo creciente de sustancias con propiedades antibacterianas. (16)

El primer antibiótico descubierto de origen natural fue gracias a E. de Freudenreich quien estudió la piocianasa, un pigmento azul liberado por el “bacilo piocianico” hoy conocido como *Pseudomonas aeruginosa*; sin embargo esta era muy inestable y tóxica para ser utilizada en humanos y debido a esto dejó de ser la primera sustancia antibiótica(5). Luego de estos descubrimientos, un químico

alemán llamado Paul Ehrlich se mostró fascinado por la selectividad de algunos colorantes a tejidos o bacterias por lo que razonó que la selectividad se trataba de una “bala mágica”, es decir, una sustancia capaz de erradicar determinado microorganismo sin dañar los tejidos del huésped (cuerpo humano), y así es como Ehrlich dio inicio con el Salvarsán, un compuesto derivado del arsénico, para tratamiento de la sífilis aunque también fue muy tóxico (5). La búsqueda de un antibiótico apto para ser administrado en el organismo humano continuó en algunos laboratorios hasta que en 1920 Alexander Fleming, un escocés que trabajaba en el Hospital St. Mary de Londres, descubrió la Penicilina. Tiempo después de la introducción de la penicilina en la terapéutica, se comenzó a trabajar sobre la obtención de productos semisintéticos, aportando propiedades a partir de la modificación química del antibiótico natural.

Entre los medicamentos que se encuentran clasificados como antibióticos en la Lista Oficial de Medicamentos y que son más utilizados están:

- **Meropenem:** Se utiliza para tratar la meningitis bacteriana aguda. Es un antibiótico potente por lo que debe reservarse para pacientes muy graves con infecciones nosocomiales que no respondan a terapias convencionales. (17)
- **Aminoglucósidos:** La Amikacina, por ejemplo, es útil en el tratamiento de las infecciones urinarias altas complicadas, infecciones en neutropénicos, tuberculosis multirresistente (junto a otros antibióticos) y como complemento en infecciones estafilocócicas en asociación con betalactámicos. La Amikacina es un antibiótico potente para Gram negativos, es útil para el tratamiento combinado de algunas infecciones moderadas a graves nosocomiales (neumonía, sepsis, pielonefritis, infecciones abdominales, neutropenia). (17)
- **Penicilinas:** A pesar de tener más de 60 años de uso al día de hoy, las Penicilinas son de elección para muchas infecciones como: erisipela causado por el estreptococo beta-hemolítico del grupo A, sífilis en pacientes VIH y no VIH, celulitis recurrente, faringoamigdalitis aguda por estreptococo, gangrena por *Clostridium perfringens*, meningitis y neumonía comunitaria. Otras penicilinas clasificadas como osoxazolipenicilina como la Cloxacilina,

Dicloxacilina, Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, etc. tienen importante actividad antiestafilocócica y son de elección para el tratamiento de las infecciones leves o moderadas como las piodermitis, celulitis, artritis piógena aguda y osteomielitis aguda piógena causadas por el estafilococo dorado coagulasa positivo. Otra penicilina de mucha utilidad es la Amoxicilina; esta es un antibiótico de amplio espectro y es de elección para muchas infecciones comunitarias como el tratamiento de otitis media aguda, de la uretritis, artritis, bronquitis aguda, sinusitis aguda, ITU no complicada excepto para uso en gestantes, y también se utiliza como alternativa para fiebre tifoidea y fiebre paratífica y en combinación con Gentamicina y/o Amikacina se utiliza para meningitis aguda purulenta del recién nacido. (17)

- **Cefalosporinas:** Se clasifican según generación de primera a tercera. Las cefalosporinas de primera generación de uso oral como la Cefalexina cubren bien a gérmenes comunes de la práctica diaria y algunas infecciones hospitalarias; son útiles en infecciones de piel, faringoamigdalitis aguda, celulitis comunitaria, e ITU no complicada. Por otro lado, las de tercera generación de uso parenteral como la Ceftriaxona, la Cefotaxima, y la Ceftazidima son antibióticos para infecciones moderadas a graves como para el manejo de meningitis purulenta aguda, e infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (sepsis, quemados). (17)
- **Fluoroquinolonas:** Esta familia involucra la Ciprofloxacina y es de amplio espectro que se concentra muy bien en casi todos los tejidos del cuerpo (piel, huesos, próstata, pulmón, bronquios); es útil para osteomielitis crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, ITU multirresistente, tuberculosis multidrogorresistente, pie diabético (utilizado en combinación con Amoxicilina-ácido clavulánico, Metronidazol o Clindamicina), otitis media crónica, y enfermedad fibroquística pulmonar. (17)
- **Clindamicina:** Se utiliza como tratamiento para el acné, abscesos (pulmonar, cerebral, pélvico y abdominal) y se utiliza preferiblemente en combinado con otros antibióticos; también en los casos de toxoplasmosis ocular y cerebral en VIH (combinada con sulfas), piodermitis mixta por estafilococo y estreptococo,

pie diabético (combinado con Ciprofloxacina u otra fluoroquinolona); malaria por *Plasmodium falciparum* (combinado con quinina) y enfermedad inflamatoria pélvica (combinado con Ciprofloxacina u Ofloxacina). (17)

- **Claritromicina:** pertenece a la familia de los macrólidos y es de elección, en conjunto con otros medicamentos, para el tratamiento de patología gastrointestinal producido por *Helicobacter pylori*. También es útil en algunas infecciones respiratorias altas (sinusitis aguda, bronquitis aguda), en especial cuando se sospecha gérmenes resistentes a las penicilinas y ante la presencia de gérmenes atípicos. (17)

Los antibióticos No LOM autorizados por el CLF para ser utilizados en el Hospital Tony Facio Castro son:

- **Imipenem + Cilastatina:** El Imipenem es un agente bactericida betalactámicos que impide la síntesis de la pared celular bacteriana. Su espectro antibacteriano incluye numerosos gérmenes Gram positivos y Gram negativos. Es útil para tratar estafilococos, estreptococos, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, Bacteroides. La Cilastatina es un inhibidor competitivo, altamente específico de la dipeptidasa renal y funciona bloqueando la secreción tubular del Imipenem evitando su metabolismo renal, lo que da lugar a mayor recuperación renal del antibiótico; por este mecanismo es que se dan en conjunto. (18)
- **Linezolid:** Es un agente antimicrobiano sintético de la clase Oxazolidinona que inhibe la síntesis de proteínas(19); es activo contra organismos Gram positivos como los estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaerobios Gram positivos, y además es activo contra *Corynebacterium spp.* y *L. monocytogenes* (20). Debido a su mecanismo de acción único, el Linezolid es activo contra las cepas resistentes a otros agentes como las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina; estafilococos resistentes a la meticilina, y cepas de enterococos resistentes a la Vancomicina.
- **Polimixina:** Hay 5 tipos diferentes de polimixinas (A-E), pero sólo la Polimixina B y la Colistina (Polimixina E) tienen uso en la práctica clínica (21).

Funciona uniéndose a los fosfolípidos de la membrana bacteriana logrando así dañar su permeabilidad (22). La Polimixina E (Colistina) el cual está disponible por vía parenteral, se utiliza predominantemente como agente alternativo para el tratamiento de *Acinetobacter baumannii* y *P aeruginosa* multirresistente; también se utiliza como terapia de rescate para las infecciones de *Klebsiella* resistentes a la carbapenemasa (23). Las polimixinas mantienen actividad bactericida frente a la mayoría de bacilos Gram negativos aerobios, incluyendo la mayoría de cepas de no fermentadores multirresistentes con excepción del *Proteus spp* (24).

- **Tigeciclina:** Es clasificado como una glicilciclina. Generalmente es considerado un bacteriostático, sin embargo, se ha demostrado actividad bactericida contra aislamientos de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* (25). Presenta un amplio espectro de acción que incluye cocos Gram positivos resistentes a la meticilina (cepas MRSA) y Vancomicina (cepas VRE), bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas, anaerobios, clamidias y micobacterias; también actúa contra organismos resistentes a las tetraciclinas. (26)

Desde el descubrimiento de los primeros antibióticos, los microorganismos han sido capaces de evadir su acción. El *Staphylococcus aureus*, por ejemplo, era sensible en la mayoría de sus cepas a la penicilina en 1946; sin embargo en la actualidad casi todas las cepas hospitalarias son resistentes a la Bencilpenicilina, a la Meticilina, y a la Gentamicina, siendo útil como tratamiento solamente la Vancomicina. (27)

La resistencia puede ser una propiedad natural de un organismo (intrínseca) a uno o más agentes microbiano, conseguida por mutación (autorreplicación, ADN extracromosómico) o por genes de resistencia de otros organismos mediante el uso de transposones (cromosomal o integrado en plásmidos, cassettes de ADN transmisibles) (27). Existen diferentes mecanismos de resistencia basados en los tipos de resistencia intrínsecos o adaptativos.

Mecanismo Intrínseco:

- Conjugación, transformación o transducción con transposones que facilitan la incorporación de genes de resistencia múltiple al genoma (28). Ejemplo de microorganismos que utiliza este mecanismo son el *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *E. coli* y *K. pneumoniae* (28). Expresión de la proteína BE: esta proteína evita que el fármaco alcance su blanco intracelular (28).
- Resistencia mediada por la membrana externa: como lo hace *P. aeruginosa* que presenta diferencias en la composición del lipopolisacárido (LPS) logrando finalmente la presencia de porinas pequeñas que impiden el paso por difusión de ciertas sustancias (27).

Mecanismos adaptativos:

- Efecto no replicante: Este fenómeno fue estudiado por Walsh McDermott y lo denominó “indiferencia al fármaco.” Se basa en el principio de que las bacterias que no se están dividiendo por lo que no pueden ser eliminadas por los fármacos. Este mecanismo es bien conocido para el tratamiento de infecciones con *Mycobacterium tuberculosis* (29).
- Persistencia bacteriana: Sucede cuando los antibióticos bactericidas no son capaces de eliminar todas las bacterias aún en crecimiento activo, por lo tanto, conforme pasa el tiempo el rango de eliminación declina (30)
- Producción de biopelículas: Una biopelícula o biofilm es un conglomerado o conjunto de comunidades microbianas que se incrustan dentro de una matriz orgánica adherida a una superficie viva o inerte (31). Esta biopelículas resultan ser un mecanismo de resistencia ya que son menos accesibles a la difusión de los antibióticos, el hecho de no estar en replicación el antibiótico no le es útil, y también presenta una combinación de los mecanismos previamente mencionados (indiferencia y persistencia bacteriana) (28)).

En un comunicado de prensa de la Organización Mundial de la Salud emitida el 27 de febrero de 2017, se publicó la primera lista de patógenos resistentes a los

antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana. La lista se dividió en tres categorías según la urgencia en la que se requerían nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta y media (32). La siguiente tabla presenta los agentes y el medicamento al cual son resistentes según la clasificación de la OMS:

Resumen de la lista realizada por la OMS de patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos y antibióticos a los cuales son resistentes.

Prioridad 1: CRÍTICA	Prioridad 2: ELEVADA	Prioridad 3: MEDIA
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Acinetobacter baumannii</i>, resistente a los carbapenémicos - <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, resistente a los carbapenémicos. - Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL (Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido) 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Enterococcus faecium</i>, resistente a la Vancomicina - <i>Staphylococcus aureus</i>, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la Vancomicina. - <i>Helicobacter pylori</i>, resistente a la Claritromicina. - <i>Campylobacter spp.</i>, resistente a las fluoroquinolonas. - <i>Salmonellae</i>, resistentes a las fluoroquinolonas. - <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, resistente a la cefalosporina y a las fluoroquinolonas. 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i>, sin sensibilidad a la penicilina. - <i>Haemophilus influenzae</i>, resistente a la ampicilina. - <i>Shigella spp.</i>, resistente a las fluoroquinolonas.

Fuente: Comunicado de prensa del 27 de febrero de 2017. GINEBRA. Accesado en línea en la página oficial de la OMS. (32)

Como se puede observar, cada vez son más las bacterias que presentan resistencia e incluso multirresistencia a los antibióticos y esto se asocia a mayor riesgo de mortalidad de pacientes hospitalizados y también a un incremento de costes de tratamiento. Una de las principales causas asociadas al aumento de cepas multirresistentes es la inadecuada utilización de antimicrobianos ya sea en su elección, la dosificación o la duración del tratamiento utilizado; debido a esto, se hace necesaria la implantación de estrategias destinadas para optimizar el uso adecuado de los antimicrobianos. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado la necesidad de implementar programas institucionales que se encarguen de la optimización de tratamientos antimicrobianos; en inglés se denominan “antimicrobial stewardship” que se refiere a la responsabilidad de cuidar u organizar algo que no es propio (33). Este concepto no tiene una traducción literal al castellano pero en nuestro entorno se conoce como Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA), cuya finalidad es inducir a un mejor uso y por ende una reducción del consumo de antimicrobianos (34). .

En el documento de consenso implementado por GEIH-SEIMC (Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología) y SEMPSPH (Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene), se designó un grupo multidisciplinario de profesionales expertos para conformar un PROA; estos son procedentes de las áreas de enfermedades infecciosas, farmacia hospitalaria, medicina intensiva, medicina preventiva, microbiología, y enfermería (33). . Este mismo documento también menciona algunos criterios básicos para la composición de un equipo para el PROA:

- Aparte de ser multidisciplinario, se recomienda que sea un número de miembros reducido
- Se recomienda que el núcleo imprescindible debe estar formado por un infectólogo o clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos, y un microbiólogo experto en resistencia en antimicrobiana.

- Dada la importancia estratégica de las unidades de cuidados intensivos (UCI) en el consumo de antimicrobianos, los expertos recomiendan incluir un especialista de medicina.
- Ya que el equipo multidisciplinario trabajará en pro del control de infecciones, se podría valorar incluir un especialista en medicina preventiva.
- Respecto a los recursos materiales, para realizar sus reuniones el equipo debe contar con un lugar adecuado y los recursos técnicos necesarios (programas informáticos, proyectores, representación en la página web institucional, acceso a datos hospitalarios y a los expedientes).

Este documento consenso es solo una base del cual tomar ideas para implementar un PROA en un hospital; el diseño del PROA debe ser adaptado según sean las características del hospital en cual se va a implementar, se debe seleccionar las estrategias que mejor se ajusten a la situación del centro, según su contexto cultural y organizativo, y según los recursos técnicos y humanos disponibles en el hospital (33). .

En una breve búsqueda por las redes, se pudieron observar centros internacionales que ya han implementado un PROA. Entre ellos se puede mencionar:

- Miembros del Plan Nacional de Resistencia Bacteriana en España (Andalucía, Castilla y León, Melilla, Aragón, Catalunya, Murcia, Asturias, Ceuta, Navarra, Baleares, Extremadura, País Vasco, Canarias, Galicia, Valencia, Cantaria, La Rioja, Castilla-La Mancha y Madrid (35).).
- Hospital Clínico Universitario, Zaragoza (36). .
- Hospital de Alicante, España.
- Hospitales del instituto Nacional de Catalán: Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lérida, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Gerona, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (denominado popularmente Can Ruti), Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospital de Viladecans, Hospital Virgen de la Cinta de Tortosa, y el Hospital Universitario Valle de Hebrón (denominado

popularmente "Valle" (37,38) "). En Catalán incluso han implementado un PROA pediátrico (39). .

En Costa Rica, el hospital pionero del PROA es el hospital san Juan de Dios (10), a partir de este hospital, el interés ha ido naciendo en otros. Según Cristina Fernández Barrantes, farmacéutica del Centro de Información de Medicamentos y miembro del PROA del Hospital San Juan de Dios, otros hospitales que han implementado el PROA en el país son:

- Hospital del Trauma, San José
- Hospital Clínica Bíblica, San José
- Hospital México (apenas en formación), San José
- Hospital Dr. Tony Facio Castro, Limón

Para efectos de este trabajo, se define:

I. Bacterias

Las bacterias son organismos unicelulares procariotas capaces de vivir en forma independiente; se reproducen mediante fisión binaria. Vistas en un microscopio, se pueden observar diferentes formas en las bacterias, las tres formas básicas son: esféricas se denominan cocos, las alargadas serán bacilos, las bacterias curvadas y las que tienen forma de espiral serán los espirilos, espiroquetas, comas o vibriones; cada una de ellas presentarán distintas características (13).

Muchas células bacterianas se rodean de una cápsula que es un tipo de gel hidrófilo. Comúnmente esta cápsula es una capa más gruesa que el diámetro de la célula y que es transparente por lo que no se tiñe con facilidad pero se puede notar con la ayuda de tinta china o tinciones capsulares especiales (13).

La característica esencial de este microorganismo es su capacidad productora de enfermedades debido a sus mecanismos genéticos; las bacterias utilizan la mutación y la recombinación para el cambio genómico como lo hacen los organismos eucariotas, pero además, tienen poderosos mecanismos para el

intercambio de genes entre células incluso sin la necesidad de estar en estrecha relación (14).

II. Antibióticos

Etimológicamente, la palabra antibiótico viene del griego anti “contra” y bios “vida” y según la Real Academia Española, un antibiótico es una “sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida” (15). Su origen puede ser natural o biológico, (obtenido de hongos o bacterias), o semisintético (modificando algunas de las características químicas del agente biológico para mejorar sus propiedades) (15).

El comienzo del uso clínico de antibióticos empezó en la Segunda Guerra Mundial en donde unas empresas del Reino Unido plantearon la utilidad de la penicilina para el tratamiento de heridas de guerra; desde entonces, comenzaron a fabricar este antibiótico a partir de cultivos de *Penicillium* ya que este hongo genera la penicilina de manera natural (15).

Una de las propiedades más importantes de los antibióticos es la toxicidad selectiva: es selectiva hacia los organismos invasores mayormente más que los organismos del huésped (animal o la persona). Los antibióticos tiene distintos mecanismos de acción: inhibiendo la síntesis de la pared celular de la bacteria provocando que la célula se rompa y muera, alterando la capacidad de las membranas celulares bacterianas de actuar como barreras selectivas, inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos para evitar la replicación de las bacterias, y también pueden funcionar como inhibidores de la síntesis de proteínas (15).

III. Antimicrobianos

Es un término que incluye los compuestos obtenidos de forma natural o biosintética (antibióticos), así como los conseguidos totalmente en el laboratorio. Estos agentes deben cumplir como mínimo tres condiciones: poseer actividad

antimicrobiana, desarrollarla a bajas concentraciones y ser tolerado por el huésped (40).

A menudo se utilizan antimicrobianos antes de conocer el microorganismo patógeno causante de una enfermedad específica; a este empleo de los antimicrobianos se lo denomina tratamiento empírico (o presuntivo) y se basa en la experiencia en una entidad clínica concreta (41).

El desarrollo de los fármacos antimicrobianos representa uno de los avances terapéuticos más importantes para el control o la curación de las infecciones graves, la prevención, y el tratamiento de las complicaciones infecciosas de otras modalidades terapéuticas como la quimioterapia, la inmunodepresión y el tratamiento quirúrgico (41).

IV. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el “estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud (42).”

El principal objetivo de la epidemiología es la prevención, y mediante el estudio de los resultados obtenidos se plantean métodos u objetivos para reducir o eliminar peligros en el conjunto de la población (43). Los diseños epidemiológicos, o diseños observacionales, pueden ser analíticos (estudios de cohortes o longitudinales, y estudios de casos y controles) cuando se requiere averiguar la causa de una condición; estas tienen una cierta secuencia temporal. También pueden ser descriptivos (estudios transversales y estudios ecológicos), cuando pretenden describir la situación de un factor de riesgo o condición (44).

V. Expediente Digital Único en Salud (EDUS)

Es un proyecto originado en el año 2014 con el objetivo de integrar en un solo sistema digital toda la información del expediente de salud de los pacientes de la

CCSS (45). Los datos del paciente almacenados en formato digital, se almacenan e intercambian de manera segura y puede ser accedido por múltiples usuarios autorizados; algunos datos incluso pueden ser accedidos por el paciente gracias a la nueva aplicación móvil del EDUS en donde pueden consultar sus datos personales, citas médicas pendientes y anteriores, validación de derechos, medicamentos prescritos, diagnósticos y alergias, entre otros datos (46).

Este contiene información retrospectiva, concurrente y prospectiva, y su principal propósito es soportar de manera continua, eficiente, con calidad e integralidad la atención de cuidados de salud. Cuenta con una ley según la asamblea Legislativa de la República el cual tiene la finalidad de establecer el ámbito y los mecanismos de acción necesarios para el desarrollo del proceso de planeamiento, financiamiento, provisión de insumos y recursos e implementación del expediente digital único de salud, desde una perspectiva país (47).

VI. Hospital regional

Integra segundo nivel de atención sanitaria (48); es decir, se ofertan servicios de consulta especializada, internamiento y tratamiento médico y quirúrgico de las especialidades básicas de medicina interna, pediatría, ginecología y obstetricia y, cirugía (49). El Hospital Tony Facio Castro en Limón pertenece a esta clasificación.

VII. Comité Local Farmacoterapéutico (CLF)

Un Comité Local de Farmacoterapia es un equipo de profesionales en ciencias de la salud nombrados por la Dirección Médica de cada centro (hospital, clínica, área de salud); su estructura depende del nivel complejidad de atención asignado a cada centro de salud (50). . El CLF constituye la red técnica de enlace entre los centros de salud, cuerpo médico de la Unidad, Farmacia, Comité Central de Farmacoterapia (CCF), Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica y la Dirección de Farmacoepidemiología. Según el reglamento del Comité Central De Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social, en hospitales

regionales como el Hospital Tony Facio castro el CLF constituye de: Director (a) médico o su delegado, director (a) de Farmacia o su delegado, representantes de los Servicios respectivos o sus delegados representando las áreas básicas de la medicina y director(a) de enfermería o su delegado(a) (50)).

VIII. Lista Oficial de Medicamentos (LOM)

Según el capítulo Segundo del Reglamento del Comité Central De Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social, consiste en la enumeración del conjunto de medicamentos disponibles a nivel institucional aprobado por Junta Directiva de la Institución, debidamente codificado para ser utilizados según el nivel de complejidad asignado a cada centro de salud conforme a su capacidad resolutive (51). Esta lista de medicamentos es elegida por el Comité Central de Farmacoterapia, órgano técnico creado por la Caja Costarricense de Seguro Social de conformidad con el Decreto Ejecutivo No.19343-S del 23 de noviembre de 1989, por disposición del Ministerio de Salud (51).

“El concepto de medicamentos esenciales lo que busca es garantizar los medicamentos necesarios que permitieran resolver las principales causas de enfermedad y mortalidad que afectan a la población y lograr lo que se pretende, destinando los fondos eminentemente necesarios; es decir, disponer de medicamentos necesarios, eficaces, seguros, que cumplen con los estándares de calidad y con una buena relación beneficio/costo” (50). Esta lista está conformada por 457 Principios activos en 648 presentaciones farmacéuticas; cada principio activo presenta su código de nueve dígitos, en el caso de los medicamentos de la LOM, estos inician con el número 110 (110-XX-XXXX). Esta lista de medicamentos fue originada con la selección de los productos que se inicia con base a criterios epidemiológicos de necesidad en el país. (50)

IX. Medicamento No LOM

Son los medicamentos que no se encuentra en la LOM pero son solicitados por un médico al valorar un paciente con una condición clínica especial y no responde

adecuadamente a las alternativas terapéuticas disponibles en la LOM. El Comité Local de Farmacoterapia es la instancia responsable de emitir la autorización para la compra local de los medicamentos no LOM acreditados; debe llevar un registro escrito exclusivo de las autorizaciones, con los datos del paciente, el médico prescriptor, el servicio, el esquema de prescripción, la cantidad por tratamiento autorizado y la justificación de la solicitud, así como la fecha del inicio del uso del medicamento y la finalización prevista del tratamiento actual y luego, el resultado obtenido con la intervención farmacológica (50). Según el capítulo IV del Reglamento del Comité Central De Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social, para atender la necesidad de un medicamento no LOM acreditado para uso agudo el médico prescriptor deberá presentar su solicitud razonada en el Formulario para Solicitud de Medicamento no incluido en La LOM Para Tratamiento Agudo al Coordinador Médico del Comité Local o ante el médico delegado por la Dirección Médica para ese Comité, y suscribir un compromiso para informar del resultado de la intervención farmacológica; igualmente en el caso de requerir un tratamiento para uso crónico, el médico prescriptor deberá presentar su solicitud razonada en el Formulario Estandarizado para Gestionar la Solicitud de un Medicamento No LOM para Tratamiento Crónico en La CCSS al Comité Local de Farmacoterapia, con previo aval por el Jefe de Servicio respectivo y con el compromiso de informar el resultado de la intervención farmacológica (50). Para estos medicamentos de compra, el código de identificación inicia con 111 (111-XX-XXXX).

X. Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA)

Se trata de programas multidisciplinarios que surgen ante el aumento de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos, minimizar efectos adversos y reducir el gasto derivado de su uso (52). El objetivo de estos programas es funcionar como instrumentos de ayuda al prescriptor en la toma de decisiones sobre utilización de antimicrobianos y se diseñan adaptados a las características del hospital donde se implementa mediante la selección de las estrategias que mejor se ajusten a la situación del

centro, a su contexto cultural y organizativo, y a los recursos técnicos y humanos disponibles y alcanzables (53).

XI. Resistencia bacteriana

Es la aparición de cepas refractarias al efecto bacteriostático y bactericida de los antibióticos (54); es decir, es la capacidad de una bacteria para sobrevivir a las concentraciones de algún antibiótico que inhibe o mate a otras bacterias de la misma especie (55). Este comportamiento limita de forma progresiva las posibilidades de emplear antibióticos que fueron utilizados anteriormente y fueron activos, por lo que se obtiene un incremento en la tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas. La resistencia de las bacterias a los antibióticos puede ser natural, provenir de mutaciones o bien originarse por transferencia de genes (54).

XII. Sistema Integrado de Farmacia (SIFA)

Es un sistema de información para el control del despacho de medicamentos creado por la CCSS. El SIFA permite la automatización de la mayoría de los procedimientos que se llevan a cabo en los servicios de Farmacia con el objetivo de llevar un control adecuado de los medicamentos en sus despachos y almacenes locales de medicamentos y tiene como ventaja que al ser parte de los sistemas EDUS, el personal de farmacia puede tener un perfil farmacoterapéutico de los pacientes y se sistematizan todos los procesos de registro, abastecimiento, seguimiento y control de medicamentos (56).

ANTECEDENTES

Desde hace muchos años, el ser humano se ha interesado en el tratamiento de infecciones de heridas productos de guerras, cacerías o accidentes. En la antigüedad para los años 2500 A.C en China se describió el uso del moho de la soya para el tratamiento de infecciones cutáneas; durante esos mismos años, en Egipto se empleaba mirra, miel y grasa para el tratamiento de heridas (57).

En la era pre-antimicrobiana de los tiempos modernos, Joseph Lister demostró en 1865 que el fenol líquido podría ser utilizado para desinfectar instrumentos quirúrgicos, heridas, incisiones e incluso los aires de pabellones, permitiendo así disminuir la mortalidad de 45% a 15% en su hospital. En 1876, Robert Koch aisló y cultivó el *Bacillus anthracis* para inocularlo en animales para reducir sus enfermedades. En 1887, Louis Pasteur descubrió que bacterias ambientales podrían destruir el *B. anthracis* y que animales infectados con otros microorganismos son resistentes al ántrax, fenómeno de interferencia que se denominó antibiosis. En 1898, Rudolph Emmerech aisló una toxina bacteriana de la *Pseudomona aeruginosa* utilizándolo como tratamiento de la neumonía neumocócica en algunos pacientes pero notó mucha toxicidad por lo que en 1917 se abandonó (57).

La era antimicrobiana se considera a partir de 1928, en donde Sir. Alexander Fleming descubrió la penicilina (58). Fleming fue capaz de aislar un producto que era capaz de inhibir el crecimiento de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* y otros estreptococos. Ernst Boris Chain, químico alemán, se incorporó al interés por la penicilina y propuso estudiar las cualidades químicas de esta (59). La producción industrial de penicilina se desarrolló con la participación norteamericana. El *Penicillium* es un hongo que crece en la superficie del caldo de cultivo. En 1945, en el discurso de aceptación del premio Nobel, Fleming hizo una advertencia:

"Pero quiero dar una advertencia, la penicilina aparece como no-tóxica, de modo que no hay preocupación con sobredosis e intoxicar al paciente. Sin embargo, puede existir el peligro de sub-dosificación. No es difícil conseguir microorganismos resistentes a penicilina en el laboratorio exponiéndolos a concentraciones no letales y lo mismo puede pasar en el organismo." (57)

El uso de terapia antimicrobiana se inició en los años de los cuarentas en Chile, reportándose en la literatura su indicación en los primeros casos de meningitis meningocócica. El progreso de la era antimicrobiana se aceleró pues en 1940 Ron Waksman aisló Actinomicina, en 1942 la Estreptotricina y en 1944 la

Estreptomycin. Fue entonces cuando Ron bautizó estos compuestos como antibióticos (57).

Para 1939, Abraham y Chain, describieron la primera β -lactamasa, sin embargo, su importancia no se reconoció hasta la aparición de *Staphylococcus* resistentes a penicilina lo cual ocurrió en los primeros años del uso masivo de este producto. El fenómeno de resistencia se extendió a otros antimicrobianos como sulfas, tetraciclinas, cloranfenicol y aminoglucósidos. Desgraciadamente el uso de antimicrobianos ha causado mucha resistencia hoy en día, y han aparecido organismos como *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter spp* y *Pseudomonas spp* resistentes a todos los antimicrobianos disponibles en el arsenal terapéutico. (57)

Según el profesor José María Gutiérrez, catedrático de Microbiología de Universidad de Costa Rica, Clodomiro Picado Twight, científico costarricense conocido como "Clorito", fue el que comprobó que algunos productos obtenidos de cultivos de hongos tenían un efecto perjudicial para diversos tipos de plantas (60). En 1923, Clorito publicó un trabajo titulado "Sobre la acción fitopatógena de los hongos a distancia" en el que uno de los hongos estudiados fue *Penicillium*, pero en ese trabajo no evaluó su efecto sobre cultivos bacterianos, sino de plantas, y lo relacionó con conceptos de microecología y relación entre hongos y plantas, en el ámbito de la Fitopatología (61).

Actualmente, el Ministerio de Salud del país declaró de Interés público y nacional el "Plan de Acción Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos Costa Rica 2018-2025" y su respectiva implementación ya que la magnitud del problema actual de la resistencia a los antimicrobianos está en aumento (62). La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), han considerado la resistencia antimicrobiana como una emergencia mundial que requiere de la intervención en diferentes áreas como por ejemplo: mejorar el uso de los antimicrobianos, controlar su calidad, fortalecer la vigilancia de laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos en los diferentes

campos, contener la transmisión de los microorganismos resistentes y promover la realización de investigaciones que permitan desarrollar nuevos antimicrobianos o estrategias innovadoras para detectar y/o contener la resistencia, entre otras cosas (63).

METODOLOGÍA

El presente trabajo de investigación es un estudio transversal descriptivo retrospectivo del uso de antibióticos LOM y no LOM autorizados durante el periodo del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018 en las áreas de servicio del HTFC.

Para la revisión del uso de los antibióticos y las áreas del hospital que lo prescribieron, se utilizará el Sistema Integrado de Farmacia (SIFA), donde se consultará por nombre genérico del antibiótico la cantidad, el costo y el área de servicio que lo prescribió. Con ello se contestarán los objetivos 1 y 2.

Posteriormente, con esta información, se clasificarán los antibióticos según su condición en la LOM (antibiótico LOM o no LOM autorizado). Para identificar los No LOM autorizados se revisará el Libro de Actas - 2018 del Comité Local Farmacoterapéutico del hospital aprovechando que la secretaria del comité es una Farmacéutica. Las áreas de servicio del HTFC se categorizarán según el nombre respectivo, por ejemplo Ortopedia.

Finalmente, se le solicitará al laboratorio clínico del hospital, el perfil de resistencias a antibióticos para así ubicar los microorganismo predominantes en el hospital durante el 2018, y resumir el perfil de resistencia a los antibióticos que presenten más de mil recetas despechadas durante el año 2018; con ello se dará respuesta al objetivo 3.

A continuación se hace un resumen de las variables consideradas en este estudio:

Variable	Tipo de variable	Descripción
Antibiótico	Categórica	Se describen los antibióticos según: <ul style="list-style-type: none"> • Nombre genérico (Cefalexina por ejemplo) • Presentación y Fuerza (por ejemplo Tabletas 500mg) • Descripción en la LOM (LOM o no LOM autorizado)
Área de servicio del HTFC	Categórica	Se indica el área de servicio del HTFC, cirugía, ortopedia, por ejemplo.
Perfil de resistencia	Categórica	Para cada microorganismo se indica si es resistente o sensible al antibiótico.

Población

La población de estudio son todas las áreas del Hospital Dr. Tony Facio Castro (HTFC) que utilizaron antibióticos de la LOM y No LOM autorizados durante el 2018.

Criterios de inclusión

- Medicamentos clasificados en el grupo de antibióticos de la LOM, utilizados en el HTFC.
- Áreas de servicio del HTFC que prescribieron antibióticos durante el año 2018.
- Antibióticos No LOM autorizados en el HTFC durante el año 2018.

Criterios de exclusión

- Antibióticos no clasificados como tal en la LOM. (Ejemplo: Tetraciclina es un antibiótico pero pertenece al grupo de agente oftalmológico de la LOM).

RESULTADOS

CANTIDAD Y COSTO DE LOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN EL HTFC DURANTE EL AÑO 2018

Los antibióticos analizados en este proyecto de investigación se mencionan en la Tabla I; esta involucra los antibióticos que forman parte de la lista oficial de medicamentos (LOM) de la CCSS, y las no forman parte de la lista oficial (NO LOM) pero fueron autorizadas por el comité local farmacoterapéutico del hospital Dr. Tony Facio Castro (HTFC) en Limón durante el año 2018. Esta tabla también muestra la cantidad de recetas despachadas por pacientes de cada antibiótico así como el costo total.

Tabla I. Antibióticos LOM y no LOM autorizados, utilizados en el HTFC durante el año 2018

Antibióticos Utilizados en el Hospital Dr. Tony Facio Castro durante el año 2018			
CLASIFICACIÓN	ANTIBIOTICO	RECETAS DESPACHADAS A PERSONAS	COSTO TOTAL DEL TRATAMIENTO
LOM	Meropenem 500 mg. Polvo para solución inyectable.	1,446	¢19,137,933.44
	Amikacina 500 mg/2mL. Solución inyectable	2,688	¢2,660,794.50
	Amoxicilina 500 mg. Cápsula	7,773	¢2,154,451.96
	Amoxicilina 250mg / 5mL. Polvo para suspensión oral	5,085	¢4,688,816.19
	Ampicilina 500 mg. Polvo para solución inyectable	2,705	¢2,852,778.16
	Bencilpenicilina sódica o potásica 1.000.000 U. Polvo para inyectar	192	¢273,788.10
	Bencilpenicilina sódica o potásica 5.000.000 U. Polvo para inyectar	2,274	¢4,819,906.92
	Benzatina bencilpenicilina 1.200.000/2mL U. Solución inyectable	138	¢48,120.48
	Cefalexina 500 mg. Cápsula	4,665	¢3,127,457.33
	Cefalotina 1 g. Polvo para solución inyectable	5,471	¢4,980,788.49
	Cefotaxima 1 g. Polvo para solución inyectable	8,438	¢21,846,159.60
	Ceftazidima 1 g. Polvo para solución inyectable	1,256	¢8,086,828.92
	Ceftriaxona 250 mg. Polvo para solución inyectable	93	¢42,987.39
	Ciprofloxacino 500 mg. Tableta	3,685	¢1,001,980.05
	Claritromicina 250 mg/5mL. Gránulo para suspensión oral	30	¢92,849.05
	Claritromicina 500 mg. Tableta	3,188	¢1,423,322.47
	Clindamicina 600 mg. Solución inyectable	8,426	¢12,271,953.54
	Dapsona 100 mg. Tableta	45	¢549,851.38
	Doxiciclina 100 mg. Cápsula	1,477	¢347,267.17
	Ertapenem 1 g. Polvo para solución inyectable	25	¢939,898.08
	Espiramicina 500 mg. Tableta	2	¢200,873.12
	Gentamicina 40 mg/mL. Solución inyectable	6,007	¢2,561,871.42
	Levofloxacino 5 mg/mL. Solución inyectable	263	¢2,933,133.54
	Metronidazol 500 mg. Tableta	1,692	¢568,859.36
	Neomicina 250 mg. Tableta	141	¢253,355.81
	Oxacilina 1g. Polvo para inyección	1,552	¢5,986,441.50
	Sulfadiazina 500 mg. Tableta	82	¢391,490.49
	Piperaciclina 4g + Tazobactam 500mg. Polvo para solución inyectable	78	¢992,559.04
	Sulfasalacina 500 mg. Tableta	238	¢916,703.23
	Trimetoprima 40 mg/5mL + sulfametoxazol 800mg/5mL. Suspensión o	917	¢876,031.36
Trimetoprima 160 mg + Sulfametoxazol 800mg. Tableta	5,713	¢1,256,840.68	
Vancomicina 500 mg. Polvo para solución inyectable	3,577	¢16,169,907.81	
NO LOM	Imipenem 500 mg + Cilastina 500 mg. Frasco de 20mL	8	¢479,928.98
	Linezolid 600 mg. Bolsa de 300mL	2	¢271,748.16
	Polimixina E (Colisistina) ó Polimixina B 500000 UI. Frasco inyectable	51	¢2,685,654.58
	Tigeciclina 50 mg. Solución inyectable	1	¢954,549.90
	TOTAL DE RECETAS:	79,424	
	COSTO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS ENTREGADO POR RECETA:		¢128,847,882.20

Fuente: SIFA. Farmacia HTFC; Accedido en Febrero, 2019.

La Figura 1 muestra los antibióticos LOM ordenados en forma descendente según la cantidad de recetas despachadas; el total de receta de antibióticos despachados durante el año 2018 en el HTFC fue 79,424 cuyo 10.62% eran recetas de Cefotaxima 1g en polvo, un 10.60% eran recetas de Clindamicina 600mg polvo y un 9.79% recetas de Amoxicilina 500mg tableta.

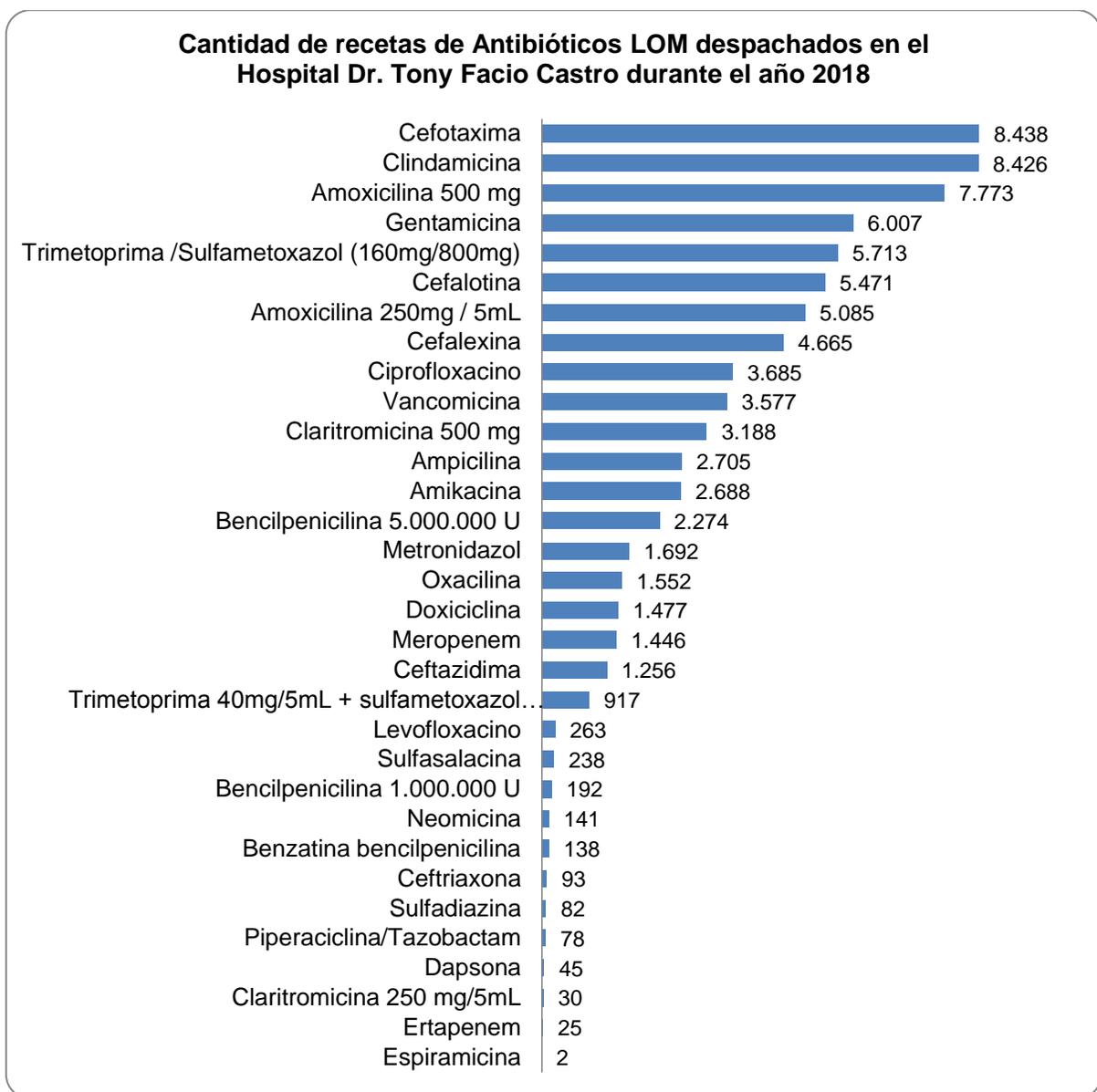


Figura 1. Demostración gráfica de la cantidad de recetas de antibióticos LOM despachadas por paciente en el HTFC durante el año 2018.

Fuente: Tabla I

El costo de tratamiento de antibióticos LOM se aprecia en la Figura 2 en forma descendente; en este caso también encabeza la Cefotaxima 1g polvo con un 16.95% del costo total de tratamientos, seguido por Meropenem 500mg polvo con un 14.85% y Vancomicina 500mg polvo con un 12.55% del costo total.



Figura 2. Demostración gráfica del costo del tratamiento de antibióticos LOM utilizados en el HTFC durante el año 2018.

Fuente: Tabla I

La Figura 3 muestra los costos de los tratamientos No LOM, entre estos encabeza la Polimixina E con un 2.08% del costo total, ubicándose en el doceavo lugar en costo de los 36 antibióticos analizados con solo 51 recetas despachados.

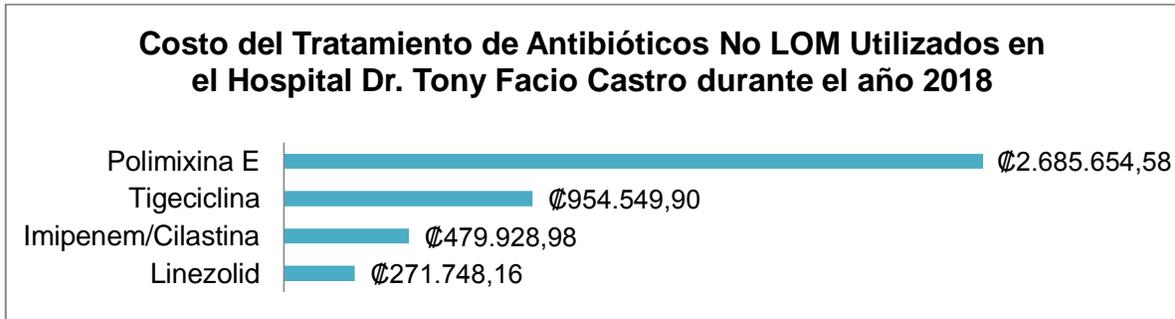


Figura 3. Demostración gráfica del costo del tratamiento de antibióticos No LOM autorizados para ser utilizados en el HTFC durante el año 2018.

Fuente: Tabla I

CANTIDAD DE ANTIBIÓTICOS DESPACHADOS SEGÚN ÁREA DEL HOSPITAL

La Tabla II muestra la cantidad de recetas de antibióticos despachados por área durante el 2018. Las áreas del hospital involucrados en el despacho de antibióticos durante este año analizados en este proyecto fueron: servicio universal, consulta especializada, medicina (de hombre y mujer), cirugía (de hombre y mujer), pediatría, neonatología, obstetricia, urgencias, unidad de cuidados intensivos, ginecología, consulta médica general, medicina mixta, medicina de empresa, consulta odontológica, quirófano, rayos X, y recetas de otros centros. Los datos recolectados de las áreas de medicina, cirugía, ginecología, obstetricia y pediatría son una sumatoria tanto de la atención externa como de los pacientes que fueron hospitalizados durante ese periodo. Otros centros involucran: dermatología, nefrología, neurología, cirugía de urología, rehabilitación, oftalmología, oncología quirúrgica y cirugía ambulatoria odontológica.

Tabla II. Cantidad de recetas de antibióticos despachados por área del HTFC durante el año 2018.

Recetas despachadas por Área del hospital Tony Facio Castro, 2018																			
CLASIFICACIÓN	ANTIBIOTICO	Servicio Universal	Consulta especializada	Medicina	Cirugía	Pediatría	Neonatología	Obstetricia	Urgencias	Cuidados Intensivos	Ginecología	Consulta médica general	Medicina mixta	Medicina de empresa	Odontología	Quirofano	Rayos X	Otros Centros	
LOM	Meropenem 500 mg. Polvo para solución inyectable.	-	-	842	249	9	14	-	3	329	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Amikacina 500 mg/2mL. Solución inyectable	-	-	812	1,074	411	25	6	167	206	1	-	-	-	-	-	-	-	
	Amoxicilina 500 mg. Cápsula	-	3	247	187	12	3	85	6,216	-	84	266	167	1	809	2	3	-	
	Amoxicilina 250mg / 5mL. Polvo para suspensión oral	2	3	16	14	85	18	1	4,960	-	4	20	21	1	2	-	-	27	
	Ampicilina 500 mg. Polvo para solución inyectable	-	-	647	486	352	303	430	96	12	380	8	-	-	-	-	1	-	-
	Bencilpenicilina sódica o potásica 1.000.000 U. Polvo para inyectar	-	-	58	53	36	17	-	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bencilpenicilina sódica o potásica 5.000.000 U. Polvo para inyectar	-	-	1,813	151	3	3	-	243	56	-	5	-	-	-	-	-	-	-
	Benzatina bencilpenicilina 1.200.000/2mL U. Solución inyectable	-	3	24	6	4	18	10	46	-	8	17	5	-	-	-	-	-	1
	Cefalexina 500 mg. Cápsula	-	8	190	945	23	3	168	2,973	-	226	161	107	3	10	34	1	18	
	Cefalotina 1 g. Polvo para solución inyectable	-	6	136	2,773	56	1	1,319	238	47	890	-	-	-	-	6	-	-	
	Cefotaxima 1 g. Polvo para solución inyectable	-	-	5,087	1,578	341	67	30	669	633	28	9	-	-	-	-	1	-	1
	Ceftazidima 1 g. Polvo para solución inyectable	-	-	921	181	17	6	-	35	90	3	1	2	-	-	-	-	-	-
	Ceftriaxona 250 mg. Polvo para solución inyectable	-	-	-	-	1	-	-	87	-	1	3	-	-	-	-	-	-	1
	Ciprofloxacino 500 mg. Tableta	1	23	504	1,502	29	2	2	1,536	25	13	6	43	-	-	-	-	-	12
	Clarithromicina 250 mg/5mL. Gránulo para suspensión oral	-	-	3	1	18	5	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-
	Clarithromicina 500 mg. Tableta	-	2	1,715	34	8	1	78	1,168	45	49	81	27	-	-	12	-	-	11
	Clindamicina 600 mg. Solución inyectable	-	-	2,784	3,459	749	61	268	668	184	236	31	-	-	-	-	1	-	1
	Dapsona 100 mg. Tableta	-	-	28	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	7
	Doxiciclina 100 mg. Cápsula	-	3	577	87	1	-	10	576	51	82	38	69	1	-	-	-	-	13
	Ertapenem 1 g. Polvo para solución inyectable	-	-	13	2	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Espiramicina 500 mg. Tableta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gentamicina 40 mg/mL. Solución inyectable	1	1	1,262	3,154	208	153	238	527	63	374	30	5	-	-	-	6	-	3
	Levofloxacino 5 mg/mL. Solución inyectable	-	-	138	46	-	-	-	1	71	7	-	-	-	-	-	-	-	-
	Metronidazol 500 mg. Tableta	-	2	182	308	7	4	42	591	-	183	160	158	2	93	-	-	-	3
	Neomicina 250 mg. Tableta	-	-	2	138	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Oxacilina 1g. Polvo para inyección	-	-	284	1,126	26	-	-	69	42	4	-	-	-	-	-	1	-	-
	Sulfadiazol 500 mg. Tableta	-	-	42	13	2	5	-	8	-	-	-	9	-	-	-	-	-	3
	Piperaciclina 4g + Tazobactam 500mg. Polvo para solución inyectable	-	-	57	11	-	-	-	1	8	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	Sulfasalacina 500 mg. Tableta	-	1	91	5	-	-	-	1	-	1	5	8	-	-	-	-	-	129
	Trimetoprima 40 mg/5mL + sulfametoxazol 800mg/5mL. Suspensión oral	-	1	5	2	62	2	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-
Trimetoprima 160 mg + Sulfametoxazol 800mg. Tableta	1	6	535	1,037	9	-	26	4,061	7	59	78	62	2	-	-	2	-	59	
Vancomicina 500 mg. Polvo para solución inyectable	-	-	2,107	719	65	36	14	100	517	18	-	-	-	-	-	-	-	1	
NO LOM	Imipenem 500 mg + Cilastina 500 mg. Frasco de 20mL	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Linezolid 600 mg. Bolsa de 300mL	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Polimixina E (Colisistina) ó Polimixina B 500000 UI. Frasco inyectable	-	-	28	-	-	-	-	-	23	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tigeciclina 50 mg. Solución inyectable	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Total despachado por área		5	62	21,150	19,352	2,534	747	2,727	25,070	2,419	2,653	930	693	10	926	54	4	291	
79,627																			

Fuente: SIFA. Farmacia HTFC. Accedido en Febrero, 2019.

La Figura 4 es una gráfica que facilita observar las áreas predominantes de despacho antibiótico. Se aprecia que el área de urgencias es el de mayor despacho de antibióticos en el HTFC y el antibiótico más utilizado en esta área es la Amoxicilina 500mg en cápsula. Seguidamente está el área de Medicinas, cuyo antibiótico más despachado es la Cefotaxima; y en tercer lugar de despacho de antibióticos está el área de cirugías, el antibiótico más despachado es la Clindamicina 600mg solución inyectable.

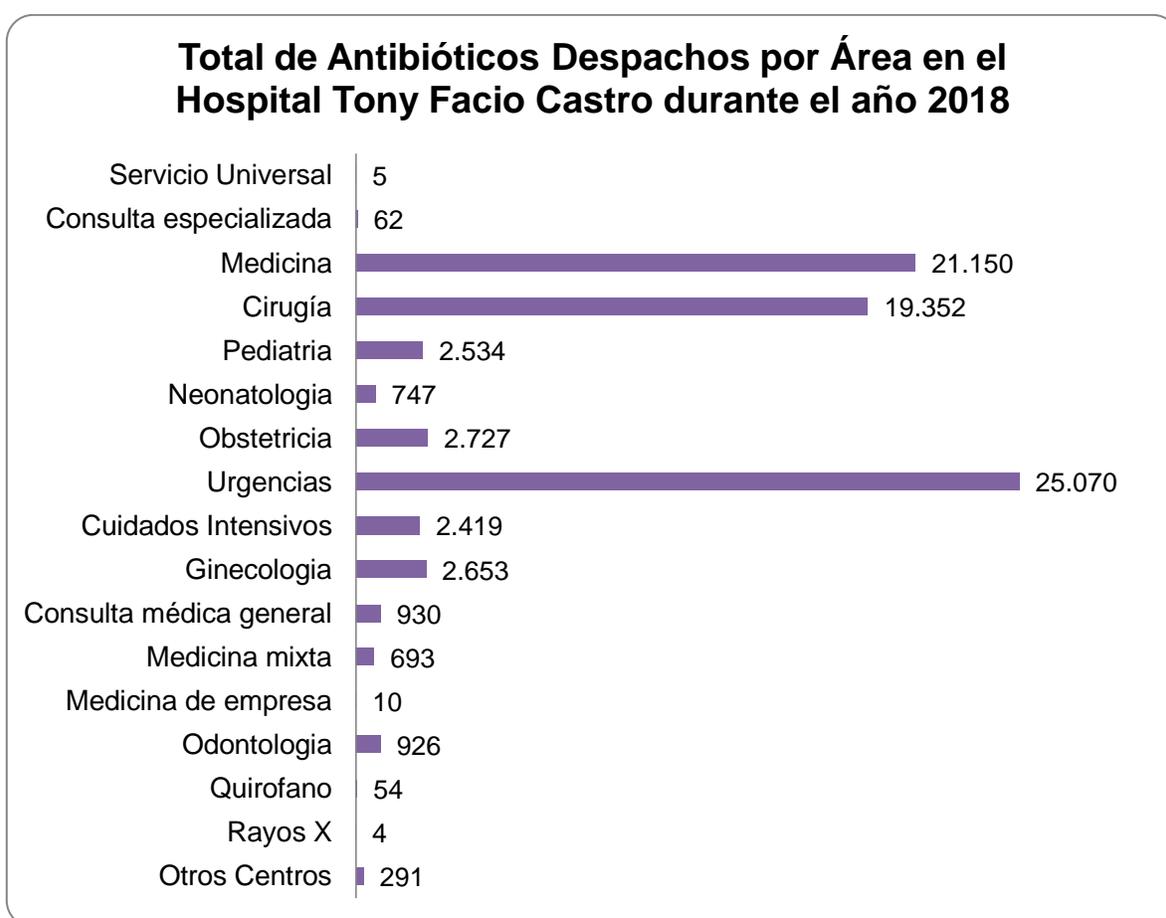


Figura 4. Demostración gráfica de la cantidad de recetas de antibióticos despachados por área del HTFC durante el año 2018.

Fuente: Tabla II

PERFIL DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS MÁS UTILIZADOS

Las Tablas III y IV se lograron construir a partir del perfil de aislamientos microbiológicos y de resistencia a antimicrobianos del HTFC, elaborado en el año 2018 por el especialista en infectología del hospital Calderón Guardia, Dr. Jorge Chaverri Murillo y la microbióloga y colaboradora del PROA en el HTFC, Dra. Romein Waters.

La Tabla III es un resumen de los principales microorganismos aislados en diferentes cultivos de pacientes durante el 2018 en el hospital; se puede apreciar, por ejemplo, que un microorganismo predominante es la *Klebsiella pneumoniae*; este gram negativo se puede encontrar en todas las muestras de cultivo humano.

Tabla III. Resumen de los principales microorganismos aislados en diferentes cultivos de pacientes del HTFC durante el 2018.

Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Escherichia coli</i>	X	X	X	X	X	
<i>Staphylococcus aureus</i>	X	X	X	X		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X	X	X	X	X	X
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	X				X	X
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	X	X	X	X	X	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	X		X			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	X	X				
<i>Enterococcus faecalis</i>	X	X		X	X	
<i>Proteus mirabilis</i>		X		X	X	
<i>Enterobacter cloacae</i>		X	X		X	X
<i>Klebsiella aerogenes</i>		X	X		X	
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>			X	X	X	

**Casilla roja son los microorganismos gram negativos y en verde los gram positivos.

Fuente: Perfil de aislamientos microbiológicos y de resistencia a antimicrobianos año 2018. Laboratorio Microbiología, Hospital Tony Facio Castro.

Retomando la Figura 1, los antibióticos con más de 1000 recetas despachadas comienzan desde Cefotaxima hasta Ceftazidima en orden descendente. La Tabla IV resume el porcentaje de resistencia de los principales microorganismos aislados en los diferentes cultivos de pacientes a los antibióticos con más de 1000 recetas despachadas durante el año 2018 con excepción de Amoxicilina, Cefalotina, Claritromicina, Amikacina, Bencilpenicilina, Metronidazol, y Doxicilina pues no se cuenta con perfil de resistencia para estos. Tomando como ejemplo el antibiótico estrella del hospital, se indica que el porcentaje de *Klebsiella pneumoniae* resistente a Cefotaxima fue de 59 en hemocultivo para una población de 34 pacientes; por otro lado, este mismo microorganismo fue 0% resistente al Meropenem para 12 muestras de cultivo en líquido biológico.

Tabla IV. Resumen del porcentaje de resistencia de los principales microorganismos aislados en los diferentes cultivos de pacientes a los antibióticos más utilizados en el HTFC durante el año 2018.

Antibiótico: Cefotaxima						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Escherichia coli</i>	26% (n:81)	13% (n:523)	0% (n:3)	24% (n:45)	13% (n:39)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	59% (n:34)	39% (n:149)	53% (n:32)	44% (n:33)	25% (n:12)	100% (n:1)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0% (n:18)	ND (n:22)		ND (n:6)		
<i>Proteus mirabilis</i>	15% (n:13)	9% (n:34)	0% (n:2)	10% (n:19)	0% (n:3)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	11% (n:9)	6% (n:17)	33% (n:6)	14% (n:22)	50% (n:2)	0% (n:1)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	50% (n:2)	10% (n:9)	25% (n:4)	50% (n:2)	100% (n:1)	
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	100% (n:5)	50% (n:4)	100% (n:4)	100% (n:3)	67% (n:3)	

Nota: ND= No hay dato

Antibiótico: Clindamicina						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Staphylococcus aureus</i>	28% (n:50)	19% (n:16)	40% (n:20)	57% (n:43)	14% (n:7)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	42% (n:24)	17% (n:6)	0% (n:1)	67% (n:6)	100% (n:1)	100% (n:2)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	72% (n:18)	70% (n:10)	100% (n:3)		100% (n:1)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0% (n:18)	6% (n:22)		0% (n:6)	0% (n:1)	

Antibiótico: Gentamicina						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Escherichia coli</i>	27% (n:81)	19% (n:523)	33% (n:3)	26% (n:45)	13% (n:39)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	28% (n:50)	19% (n:16)	40% (n:20)	57% (n:43)	14% (n:7)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47% (n:34)	32% (n:149)	34% (n:32)	41% (n:33)	25% (n:12)	100% (n:1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	29% (n:24)	17% (n:6)	0% (n:1)	67% (n:6)	100% (n:1)	50% (n:2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4% (n:27)	11% (n:35)	16% (n:43)	21% (n:56)	0% (n:8)	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	56% (n:18)	40% (n:10)	67% (n:3)		0% (n:1)	
<i>Enterococcus faecalis*</i>	0% (n:20)	0% (n:40)	0% (n:1)	0% (n:20)	0% (n:3)	
<i>Proteus mirabilis</i>	23% (n:13)	9% (n:34)	0% (n:2)	20% (n:19)	0% (n:3)	
<i>Enterobacter cloacae</i>			0% (n:6)	0% (n:22)	0% (n:2)	0% (n:1)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	50% (n:2)	0% (n:9)	0% (n:4)	0% (n:2)	0% (n:1)	
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	80% (n:5)	50% (n:4)	25% (n:4)	100% (n:3)	33% (n:3)	

Nota: *Dosis altas de Gentamicina para *Enterococcus faecalis*

Antibiótico: Trimetoprima/Sulfametoxazol						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Escherichia coli</i>	50% (n:81)	43% (n:523)	33% (n:3)	67% (n:45)	30% (n:39)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2% (n:50)	0% (n:16)	0% (n:20)	0% (n:43)	0% (n:7)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	53% (n:34)	43% (n:149)	50% (n:32)	53% (n:33)	25% (n:12)	100% (n:1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17% (n:24)	0% (n:6)	0% (n:1)	33% (n:6)	100% (n:1)	50% (n:2)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	39% (n:18)		67% (n:3)		0% (n:1)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0% (n:18)	0% (n:22)		0% (n:6)	0% (n:1)	
<i>Proteus mirabilis</i>	31% (n:13)	34% (n:34)	50% (n:2)		0% (n:3)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	11% (n:9)	35% (n:17)	0% (n:6)	23% (n:22)	0% (n:2)	0% (n:1)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0% (n:2)	10% (n:9)	0% (n:4)	0% (n:2)	0% (n:1)	
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	80% (n:5)	50% (n:4)	25% (n:4)	100% (n:3)	33% (n:3)	

Antibiótico: Ciprofloxacino						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Escherichia coli</i>	33% (n:81)	23% (n:523)	0% (n:3)	50% (n:45)	20% (n:39)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	26% (n:50)	19% (n:16)	40% (n:20)	59% (n:43)	14% (n:7)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50% (n:34)	26% (n:149)	44% (n:32)	47% (n:33)	25% (n:12)	100% (n:1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8% (n:24)	17% (n:6)	0% (n:1)	50% (n:6)	100% (n:1)	50% (n:2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7% (n:27)	17% (n:35)	25% (n:43)	28% (n:56)		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	50% (n:18)	50% (n:10)	67% (n:3)		0% (n:1)	
<i>Proteus mirabilis</i>	23% (n:13)	6% (n:34)	0% (n:2)	35% (n:19)	0% (n:3)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0% (n:9)	18% (n:17)	0% (n:6)	9% (n:22)	0% (n:2)	0% (n:1)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0% (n:2)	0% (n:9)	0% (n:4)	0% (n:2)	0% (n:1)	
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	80% (n:5)	50% (n:4)	50% (n:4)	100% (n:3)	33% (n:3)	

Antibiótico: Vancomicina						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Staphylococcus aureus</i>	0% (n:50)	0% (n:16)	0% (n:20)	0% (n:43)	0% (n:7)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0% (n:24)	0% (n:6)	0% (n:1)	0% (n:6)	0% (n:1)	0% (n:2)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0% (n:18)	0% (n:10)	0% (n:3)		0% (n:1)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0% (n:18)	0% (n:22)		0% (n:6)	0% (n:1)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	0% (n:20)	3% (n:40)	0% (n:1)	0% (n:20)	0% (n:3)	

Antibiótico: Ampicilina						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Escherichia coli</i>	63% (n:81)	54% (n:523)	33% (n:3)	72% (n:45)	55% (n:39)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0% (n:18)	0% (n:22)		0% (n:6)	0% (n:1)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	0% (n:20)	0% (n:40)	0% (n:1)	0% (n:20)	0% (n:3)	
<i>Proteus mirabilis</i>	31% (n:13)	31% (n:34)	0% (n:2)	35% (n:19)	0% (n:3)	

Continuación de Tabla IV...

Antibiótico: Amikacina						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Escherichia coli</i>	5% (n:81)	1% (n:523)	0% (n:3)	4% (n:45)	5% (n:39)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12% (n:34)	6% (n:149)	3% (n:32)	9% (n:33)	0% (n:12)	100% (n:1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0% (n:27)	8% (n:35)	11% (n:43)	12% (n:56)	0% (n:8)	
<i>Proteus mirabilis</i>	15% (n:13)	11% (n:34)	0% (n:2)	0% (n:19)	0% (n:3)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0% (n:9)	0% (n:17)	0% (n:6)	0% (n:22)	0% (n:2)	0% (n:1)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	50% (n:2)	0% (n:9)	0% (n:4)	0% (n:2)	0% (n:1)	
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	ND (n:5)	ND (n:4)	ND (n:4)		ND (n:3)	

Nota: ND= No hay dato

Antibiótico: Oxacilina						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Staphylococcus aureus</i>	57% (n:50)	50% (n:16)	65% (n:20)	84% (n:43)	100% (n:7)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	79% (n:24)	67% (n:6)	100% (n:3)	83% (n:6)	100% (n:1)	100% (n:2)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	67% (n:18)	60% (n:10)	67% (n:3)		0% (n:1)	

Antibiótico: Meropenem						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Escherichia coli</i>	5% (n:81)	1% (n:523)	0% (n:3)	4% (n:45)	5% (n:39)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12% (n:349)	6% (n:149)	3% (n:32)	9% (n:33)	0% (n:12)	100% (n:1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4% (n:27)	8% (n:35)	14% (n:43)	23% (n:56)	13% (n:8)	
<i>Proteus mirabilis</i>	15% (n:13)	6% (n:34)	0% (n:2)	5% (n:19)	0% (n:3)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0% (n:9)	0% (n:17)	0% (n:6)	5% (n:22)	0% (n:2)	0% (n:1)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	50% (n:2)	0% (n:9)	0% (n:4)	0% (n:2)	0% (n:1)	
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	80% (n:5)	50% (n:4)	25% (n:4)	100% (n:3)	33% (n:3)	

Antibiótico: Ceftazidime						
Microorganismo	Hemocultivo	Urocultivo	Muestras respiratorias	Muestra de Tejidos	Líquidos biológicos	Líquido cefalorraquídeo
<i>Escherichia coli</i>	26% (n:81)	13% (n:523)	0% (n:3)	24% (n:45)	13% (n:39)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	59% (n:34)	39% (n:149)	55% (n:32)	44% (n:33)	25% (n:12)	100% (n:1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4% (n:27)	14% (n:35)	21% (n:43)	23% (n:56)	13% (n:8)	
<i>Proteus mirabilis</i>	15% (n:13)		0% (n:2)	19% (n:19)	0% (n:3)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	11% (n:9)	6% (n:17)	33% (n:6)	9% (n:22)	50% (n:2)	0% (n:1)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	50% (n:2)	10% (n:9)	25% (n:4)	50% (n:2)	100% (n:1)	
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	80% (n:5)	50% (n:4)	75% (n:4)	100% (n:3)	33% (n:3)	

* Se expresa el resultado como % de resistentes e intermedios y el número de pacientes del HTFC de los cuales se aisló muestras.

Fuente: Perfil de aislamientos microbiológicos y de resistencia a antimicrobianos año 2018. Laboratorio Microbiología, Hospital Tony Facio Castro.

DISCUSIÓN

Según la cantidad de recetas de antibióticos despachados, la Cefotaxima, Clindamicina y Amoxicilina tableta son los más utilizados en este centro de salud tal y como se pudo apreciar en los resultados. Un estudio observacional realizado a pacientes críticos en hospitales de España en el año 2001, concluyó que la Cefotaxima es uno de los tratamientos de elección en infecciones comunitarias y nosocomiales así como en diferentes profilaxis. Según este estudio, esta cefalosporina de tercera generación se utiliza preferentemente de forma empírica y asociado a otros antibióticos. En el estudio se observaron 624 pacientes que utilizaron Cefotaxima para tratar infecciones comunitarias, profilaxis, infecciones nosocomiales, neumonías tanto las comunitarias como las relacionadas con ventilación mecánica, e infecciones del sistema nervioso central. (64). Las indicaciones de etiqueta según la base de datos UP TO DATE para este antibiótico betalactámico son: Bacteremia/Septicemia, infección en hueso, infecciones varias como en sistema nervioso central, genitourinarias, ginecológicas, intraabdominales, del sistema respiratorio inferior, de piel y también se indica para profilaxis quirúrgica (64). Entre los usos Off-label el UP TO DATE menciona rinosinusitis bacteriana aguda, herida por mordedura (animal), gonococo, infección diseminada (artritis y síndrome de artritis-dermatitis), enfermedad de Lyme, e infecciones necrotizantes de piel y tejidos blandos. (64) Como se mencionó en la justificación de este trabajo, la Cefotaxima es el antibiótico más evaluado por el PROA de este hospital regional. Se aprovechó una de las reuniones del PROA para entrevistar al médico que actualmente asiste el programa; el Dr. Luis Leonardo Chacón Prado, especialista en medicina interna y especialista en medicina crítica y Terapia intensiva, graduado de la Universidad de Costa Rica, ha colaborado con el PROA durante el año 2019 logrando así un óptimo uso de los antibióticos gracias a sus recomendaciones; para este año el uso de Cefotaxima ha mejorado considerablemente limitándose a diagnósticos como Osteomielitis, infección de tejido blando, fractura expuesta, ITU complicada, complicaciones de piel en pacientes diabéticos, colecistectomía, entre otros diagnósticos que no distan de las indicaciones establecidas para este antibiótico.

En 1999 se realizó un estudio cuyo objetivo fue evaluar diferencias cuantitativas entre los antibióticos orales y parenterales suplidos a los hospitales de la CCSS durante el año 1997; para eso se analizó el reporte anual de despacho de antibióticos de los cinco hospitales nacionales San Juan de Dios, Dr. Calderón Guardia, México, Nacional Geriátrico y Nacional de niños, y se realizó una comparación entre hospitales (65). Para ese entonces, la Cefalexina en cápsula fue el antibiótico de uso oral que alcanzó el primer lugar de despacho en los hospitales para adultos; para el caso del hospital Calderón Guardia, a la Cefalexina le seguía Trimetropima/Sulfametoxazol y Amoxicilina, mismas tres que formaron parte del encabezado de antibióticos despachados durante el año 2018 en el hospital Tony Facio Castro. Se puede intuir que los antibióticos orales predominantes durante 1997 y en la actualidad se utilizan para tratar afectaciones del tracto respiratorio predominantemente. Respecto a los antibióticos para uso parenteral, la Cefalotina fue de mayor despacho en los hospitales Calderón Guardia, San Juan de Dios y México. Este estudio también determinó la distribución anual de antibióticos parenterales de uso restringido durante el año 1997; predominó Clindamicina para los cinco hospitales, seguido por Cefotaxima, Vancomicina, Ceftazidima y por último Imipenem. Se puede intuir que desde entonces la Cefotaxima y la Clindamicina son los antibióticos predominantes en los centros nacionales públicos de salud.

En España se cuenta con Mapas de consumo de antibióticos ya sea de uso extrahospitalario u hospitalario. Hay una página en línea del cual se puede acceder e indicar el año y la clasificación del antibiótico que se desea analizar; para el 2017 por ejemplo, el antibiótico de uso hospitalario predominante fue Amoxicilina para 139 hospitales analizados (66).

El costo de un tratamiento es un dato útil para realizar estudios de costo-eficiencia de los tratamientos empleados en un centro de salud. En el HTFC, la Cefotaxima encabezó tanto en la cantidad de recetas despachadas como en el costo de tratamiento antibiótico durante el 2018, sin embargo, era de esperarse que al ser el de mayor despacho abarque mayor porcentaje del precio total de los antibióticos analizado. Si se dividieran los 21, 846,159.60 colones entre las 8,438 recetas

despachadas obtendríamos que cada receta de Cefotaxima tuviera un costo de 2,590 colones aproximadamente. Por otro lado, el Meropenem fue el segundo tratamiento más costoso (19, 137,933.44 colones) del precio total de antibióticos despachados durante el 2018 con solo 1,446 recetas despachadas; el costo aproximado por cada tratamiento sería 13,235 colones haciéndolo más costoso que el antibiótico más utilizado. Igualmente el análisis de mayor costo por mayor cantidad de recetas aplica para los antibióticos No LOM, ya que la Polimixina E resultó ser el de mayor costo pero con un despacho de 51 antibióticos, mientras que la Tigeciclina con solo un despacho de receta se aproxima al millón de colones. El precio también influye en la toma de decisión respecto a la utilización de ciertos medicamentos, es por esto que se enfatiza en la importancia de acudir en primera instancia a los tratamientos ya establecidos por la CCSS, basándose en adecuado análisis de diagnóstico, pruebas clínicas de laboratorios acertados y evitando la resistencia por mal uso de los antibióticos LOM.

Las 3 áreas con mayor despacho de antibióticos durante el 2018 fueron Urgencias, Medicinas y Cirugías despechando Amoxicilina, Cefotaxima y Clindamicina respectivamente. La Amoxicilina es un antibiótico de uso oral tanto para adultos como para niños que según la base de datos UP TO DATE es indicado para tratar infecciones de oído, nariz y garganta (faringitis / amigdalitis, otitis media), infecciones del tracto genitourinario, infecciones del tracto respiratorio inferior (incluida la neumonía) e infecciones de la piel (67). Como se mencionó anteriormente, estos son las patologías que más se presentan en este centro médico por lo que no es de extrañarse que sea el medicamento más despachado en Urgencias. La Cefotaxima es de uso hospitalario y restringido a especialista (Clave HRE en la LOM). Un dato importante que menciona la LOM respecto a este antibiótico es que para utilizarlo iniciando una terapia empírica, se debería ajustarse a la epidemiología local y a los perfiles de sensibilidad bacterianos y a las estrategias de optimización del uso de antibióticos mientras se cuenta con el antibiograma y otros estudios complementarios (moleculares, serologías, biomarcadores y presepsina). Actualmente no se cuenta con una epidemiología como tal del HTFC, sin embargo es un proyecto que ya está

visualizado; ya se ha montado un documento por parte de microbiología, además de este proyecto que colabora con la monitorización de antibióticos, logrando servir como insumo para montar un perfil epidemiológico local. También la LOM menciona que es importante que previo al inicio de la terapia empírica de Cefotaxima, se deba proceder a la toma de cultivos necesarios (68).

La Clindamicina también es un antibiótico de administración hospitalaria y de uso restringido, exclusivo para el tratamiento de infecciones bacterianas graves por gérmenes anaeróbicos y aerobios sensibles, según antibiograma en paciente alérgico a penicilina incluido *Staphylococcus aureus*. (68)

Al analizar los antibióticos despachados por área del hospital, el total de medicamentos fue superior a la cantidad despachadas a pacientes; el total de recetas despachadas en las áreas analizadas del hospital fue de 79,627. Según uno de los encargados del SIFA, el Técnico de Salud en Farmacia III Randall Flores Ramirez, esas 203 recetas adicionales al despachado a pacientes se tratan de antibióticos que forman parte del stock en algunas áreas del hospital, como por ejemplo en el área de cirugías.

El perfil de resistencia de los microorganismos es otro dato importante a considerar al momento de decidir por el antibiótico más óptimo. Tomando como ejemplo el antibiótico estrella del hospital que es útil para infecciones en tejido blando, para la Cefotaxima los microorganismos indicados en la Tabla IV tienen menos del 50% de resistencia en muestras de tejidos; no así para el *Acinetobacter* que incluso en tejido tiene un 100% de resistencia. En general, es un antibiótico útil para tratar microorganismos aislados en cualquier muestra con tus pequeñas excepciones. Cabe resaltar que la Vancomicina, como bactericida que es, es útil para combatir los microorganismos gram positivos aislados de cualquier cultivo.

Un comunicado de prensa efectuado en Enero del 2018 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) expresó que las bacterias resistentes más frecuentes eran *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, seguidas de *Salmonella spp.*(69) Los datos obtenidos en este proyecto no distan de la realidad de este entonces, ya que se puede observar en la Tabla IV los altos porcentajes de resistencia que manejan estos

microorganismos hacia la mayoría de los antibióticos analizados. En la Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII del 2016 titulada “Resistencia Antimicrobiana: Microorganismos más Resistentes y Antibióticos con menos Actividad”, el médico German Calderón Rojas y la farmacéutica Leidy Aguilar Ulate organizaron en un Cuadro las principales bacterias que presentan mayor resistencia a los antibióticos; solo para mencionar los primeros dos microorganismos más resistentes, *E. coli* es resistente a Cefalosporinas, Quinolonas, Ampicilina, Ácido Nalidixico, Trimetroprina/Sulfametoxazol, Clindamicina y Ampicilina/Sulbactam, mientras que la *Klebsiella pneumoniae* resiste a Cefalosporinas, Carbapenémicos, Ampicilina, Gentamicina y Amikacina (70). Se puede asociar estos datos con la Tabla IV resultado del análisis de resistencia local.

CONCLUSIONES

Los datos estadísticos determinados respecto al despacho de antibióticos en el Hospital Tony Facio Castro, no distan de los datos analizados en estudios realizados años anteriores en otros centros de salud. Si bien es cierto que la Cefotaxima es el antibiótico más utilizado y es el tratamiento con mayor porcentaje del costo total de antibióticos utilizados durante el 2018, sin embargo no es el antibiótico más costoso. La Clindamicina también es muy utilizada en este centro de salud. *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* son los microorganismos que presentan mayor resistencia a la Cefotaxima.

RECOMENDACIÓN

Es fundamental desarrollar estrategias de vigilancia del consumo de antimicrobianos, así como los perfiles de resistencia bacteriana del centro de salud. Los patógenos no respetan las fronteras nacionales por lo que la OMS anima a todos los países a establecer buenos sistemas de vigilancia para detectar la farmacorresistencia. La obtención de estos datos es esencial no solo para determinar la magnitud de algún problema, identificar los principales microorganismos responsables de infecciones intrahospitalarias o identificar la

utilidad real de los diversos antibióticos de mayor uso en el HTFC, sino también para lograr definir líneas de acción y estrategias en el uso de antibióticos en un futuro. Este proyecto, al brindar análisis y datos recolectados de este centro hospitalario, pretende ser un insumo para el PROA por lo que lo ideal sería darle continuidad a la monitorización del consumo de antimicrobianos en forma anual, de la mano con el perfil de resistencia microbiológico local.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cisneros JM, Pérez-Moreno MA, Gil-Navarro MV. Política de antibióticos. Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 18 de febrero de 2019]; 32 (8):533-6. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-politica-antibioticos-comision-infecciones-uso-S0213005X14000470>
2. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. - PubMed - NCBI [Internet]. [Citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16223951>
3. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 15 de enero de 2007; 44(2):159-77.
4. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M, et al. [Monitoring activities and improvement in the use of antibiotics in Spanish hospitals: results of a national survey]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Enero de 2011;29(1):19-25.
5. Belloso WH. Historia de los antibióticos. 2009;29:10. [Internet]. [citado 20 de Marzo de 2019]; Disponible en: https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf
6. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. Reglamento de vigilancia de la salud N° 40556-S. [citado 20 de marzo de 2019]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_compl

eto.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=84661&nValor3=109322&str
TipM=TC

7. Servicio Nacional de Salud Animal. Ley General del Servicio Nacional de Salud Animal 8495. Leyes [Internet]. [citado 20 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.senasa.go.cr/informacion/legislacion-y-normativa/leyes>
8. Ley De Protección Fitosanitaria N° 7664 [Internet]. [citado 20 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www.cne.go.cr/cedo_dvd5/files/flash_content/pdf/spa/doc389/doc389-contenido.pdf
9. Decreto N°26921 –MAG- Reglamento a la Ley de Protección Fitosanitaria. [Internet]. [citado 20 de Marzo de 2019]. Disponible en: <https://costarica.eregulations.org/media/decreto%2026921%20fitosanitario.pdf>
10. Caja Costarricense de Seguro Social | Blog de Mayo 16, 2018 : San Juan de Dios habilita unidad permanente para abordaje de pacientes con Clostridium. [Internet]. [citado 20 Marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/noticia?san-juan-de-dios-habilita-unidad-permanente-para-abordaje-de-pacientes-con-clostridium>
11. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 19 de octubre de 2005;(4):CD003543.
12. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC,

- SEFH y SEMPSPH. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 1 de enero de 2012 [citado 18 de febrero de 2019];30(1):22.e1-22.e23. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-programas-optimizacion-uso-antimicrobianos-proa-S0213005X11003259>
13. Vargas Flores Tatiana, Kuno Vargas Alvin. Morfología Bacteriana. Rev. Act. Clin. Med [revista en la Internet]. [citado 2019 Feb 17]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014001000002&lng=es.
 14. Bacterias. Conceptos básicos | Sherris. Microbiología médica, 6e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?sectionid=162981933&bookid=2169&ResultClick=2>
 15. Morán A. Antibióticos [Internet]. Dciencia. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.dciencia.es/antibioticos/>
 16. Waksman SA. Definition of antibiotics. Antibiotic Med Clin Ther. 1956;2(2):82-6
 17. Maguiña-Vargas Ciro, Ugarte-Gil César Augusto, Montiel Marco. Uso adecuado y racional de los antibióticos. Acta méd. peruana [Internet]. 2006 Ene [citado el 20 de Marzo 2019] ; 23(1): 15-20. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000100004&lng=es.
 18. Imipenem y cilastatina: Antimicrobianos | Vademécum Académico de Medicamentos | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 20 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ioni>

d=90371343

19. Linezolid: Drug information – UpToDate. Topic 10283 Version 246.0. [Internet]. [citado 20 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/linezolid-drug-information?search=LINEZOLID&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F188930
20. Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents | Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2e | AccessPharmacy | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 20 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?sectionid=124496077&bookid=1810&jumpsectionid=124496193&Resultclick=2>
21. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica [Internet]. 1 de marzo de 2009 [citado 21 de marzo de 2019];27(3):178-88. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-aminoglucosidos-polimixinas-S0213005X09000986>
22. Polymyxin B: Drug information - UpToDate. Topic 9790 Version 147.0 [Internet]. [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/polymyxin-b-drug-information?search=polimixina&source=search_result&selectedTitle=1~120&usage_type=default&display_rank=1#F211275
23. Antimicrobial Chemotherapy | Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 27e | AccessPharmacy | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://accesspharmacy-mhmedical->

com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?sectionid=94108412&bookid=1551&jumpsectionid=94108755&Resultclick=2

24. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. 2009;27(3):178-88. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-aminoglucosidos-polimixinas-S0213005X09000986>
25. Tigecycline: Drug information - UpToDate. Topic 9458 Version 140.0. [Internet]. [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/tigecycline-drug-information?search=tigeciclina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F786567](https://www.uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/tigecycline-drug-information?search=tigeciclina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F786567)
26. Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin, Chloramphenicol, Streptogramins, & Oxazolidinones | Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 12e | AccessPharmacy | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?sectionid=197945582&bookid=2465&jumpsectionid=197945608&Resultclick=2>
27. Cabrera Cristina Eugenia, Gómez Rommel Fabián, Zúñiga Andrés Edmundo. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colomb. Med.* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Mar 26]; 38(2): 149-158. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342007000200008&lng=en
28. Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Mecanismo de Resistencia a Antimicrobianos en Bacterias. 2009;29:7

- [Internet]. [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2009/ei092e.pdf>
29. McDermott W. "Microbial persistence". Yale J Biol Med 1958; 30: 257-291.
 30. Wiuff C et al. "Phenotypic tolerance: Antibiotic enrichment of non-inherited resistance in bacterial populations". Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1483-1494.
 31. Biopelícula: Un Mecanismo de Supervivencia de *Helicobacter pylori* [Internet]. [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rudca/v16n2/v16n2a07>.
 32. Organización Mundial de la Salud. Comunicado de Prensa GINEBRA 27 de Febrero 2017. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
 33. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 1 de diciembre de 2015 [citado 18 de febrero de 2019];33(10):692-9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-resistencia-bacteriana-los-antibioticos-una-S0213005X14003413>
 34. Ruiz J, Salavert M, Ramírez P, et al. Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica [Antimicrobial stewardship programme implementation in a medical ward]. Rev Esp Quimioter. 2018;31(5):419–426. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194872/>
 35. Plan Nacional de Resistencia Antibióticos [Internet]. [citado 21 de marzo de

- 2019]. Disponible en: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es>
36. Servicio Aragonés de Salud. Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza [Internet]. [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.hcuz.es/web/guest/652>
 37. La Vanguardia 2018. Los hospitales del ICS vigilan cama a cama el uso óptimo de antibióticos [Internet]. [citado 31 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.lavanguardia.com/vida/salud/20180626/45408058586/hospitales-ics-control-antibioticos-pacientes.html>
 38. Institut Català de la Salut [Internet]. [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://ics.gencat.cat/es/lics/>
 39. Vall d’Hebron Barcelona Hospital Campus. 2019. Comunicado de prensa: Nace el grupo PROA pediátrico catalán [Internet]. [citado 31 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.vallhebron.com/es/noticias/nace-el-grupo-proa-pediatrico-catalan>
 40. Paredes F, Roca JJ. Acción de los antibióticos. Perspectiva de la medicación antimicrobiana. Offarm [Internet]. 1 de marzo de 2004 [citado 18 de febrero de 2019];23(3):116-24. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-accion-los-antibioticos-perspectiva-medicacion-13059414>
 41. Aplicaciones clínicas de los antimicrobianos | Farmacología básica y clínica, 13e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?sectionid=126882617&bookid=1832&ResultClick=2#1128423584>
 42. OMS | Epidemiología [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible

en: <https://www.who.int/topics/epidemiology/es/>

43. Franco Merletti, Colin L. Solkolne y Paolo Vineis. Epidemiología y Estadística.:44. [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo1/28.pdf>
44. MacMahon B, Pugh TF. Principios y métodos de epidemiología. México: La Prensa Médica Mexicana; 1976.
45. EDUS (Expediente Digital Único en Salud) – Programa FRIDA [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://programafrida.net/archivos/project/edus-expediente-digital-unico-en-salud>
46. Caja Costarricense de Seguro Social | App EDUS [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/appedus/>
47. Expediente Digital Único en Salud [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/edus/informacion-edus.html>
48. Costa Rica, Ministerio de Salud, Pan American Health Organization. Perfil del sistema de servicios de salud de Costa Rica. San José, Costa Rica: Organización Panamericana de la Salud; 2004.
49. Sistema de salud de Costa Rica [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000800011
50. Caja Costarricense de Seguro Social. Lista Oficial de Medicamentos 2014. [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/lom2014.pdf>

51. Aprobación Reglamento del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social. Caja Costarricense de Seguro Social [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.pgrweb.go.cr/DOCS/NORMAS/1/VIGENTE/R/2000-2009/2005-2009/2009/FD61/C7216.HTML>
52. Ugalde-Espiñeira J, Bilbao-Aguirregomezcorta J, Zuriñe Sanjuan-López A, Floristán-Imízcoz C, Elorduy-Otazua L, Viciola-García M. Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Experiencia en un hospital secundario. Revista Española de Quimioterapia 2016;29(4): 183-189 [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/29/4/ugalde17jun2016.pdf>
53. Iglesias JA Miguel. Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) [Internet]. SEIMC. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.seimc.org/documentos-cientificos/antimicrobianos-y-tratamientos-antibioticos/programas-de-optimizacion-de-uso-de-antimicrobianos-proa>
54. Oromí Durich J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. Med Integr [Internet]. 1 de diciembre de 2000 [citado 18 de febrero de 2019];36(10):367-70. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-resistencia-bacteriana-los-antibioticos-10022180>
55. CCSS consolida Sistema Integrado de Farmacia en el 100% de los establecimientos. Caja Costarricense de Seguro Social | Blog [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/noticia?ccss-consolida-sistema-integrado-de-farmacia-en-el-100-de-los-establecimientos>
56. Acuña L G. Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo

- que será. Revista chilena de infectología [Internet]. 2003 [citado 18 de febrero de 2019];20. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
57. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. Br J Exp Pathol [Internet]. junio de 1929 [citado 18 de febrero de 2019];10(3):226-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/>
58. PENICILLIN AS A CHEMOTHERAPEUTIC AGENT - ScienceDirect [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673601087281>
59. InfoMed - Red Telemática de Salud en Cuba. Boletín de Información Diaria Miércoles, 4 de agosto de 1999. Año 6, No. 150 [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.infomed.sld.cu/diaria/040899.html#descubridor>
60. ¿Quién descubrió la penicilina: Alexander Fleming o Clodomiro Picado? [Internet]. Investigación y Ciencia. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/blogs/medicina-y-biologia/43/posts/quin-descubri-la-penicilina-alexander-fleming-o-clodomiro-picado-13222>
61. Plan de Accion Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos Costa Rica 2018-2025. [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/resistencia-microbiana/3811-plan-de-accion-nacional-de-lucha-contra-la-resistencia-a-los-antimicrobianos-costa-rica-2018-2025/file>

62. 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. Decreto 41.385-S. 4 de enero de 2019 [Internet]. [citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/resistencia-microbiana/4001-decreto-41385-s-declaratoria-nacional-del-plan-de-accion-de-antimicrobianos/file>
63. Decreto Ejecutivo 26984. Sistema Costarricense de Información Jurídica 22 de Abril, 1998. [Internet]. [Citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.a
[spx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=59908&nValor3=77724&strTipM=TC](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.a?spx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=59908&nValor3=77724&strTipM=TC)
64. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Sierra R, Cerda E. Cefotaxima, 20 años después. Estudio observacional en pacientes críticos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. 1 de mayo de 2001 [citado 19 de junio de 2019];19(5):211-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-cefotaxima-20-anos-despues-estudio-S0213005X01726158>
65. Sáenz Campos D. EUM: revisión comparativa de los perfiles de consumo de antibióticos entre hospitales nacionales. *Rev Costarric Salud Pública* [Internet]. julio de 1999 [citado 19 de junio de 2019];8(14):32-6. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1409-14291999000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es
66. Mapas de consumo | PRAN [Internet]. [citado 20 de junio de 2019]. Disponible en: <http://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo>

67. UpToDate [Internet]. Copyright 1978-2019 Lexicomp, Inc. All rights reserved. Topic 8673 Version 324.0. [citado 20 de junio de 2019]. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/amoxicillin-drug-information?search=Amoxicilina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
68. Caja Costarricense de Seguro Social | Lista oficial medicamentos [Internet]. [citado 20 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/lom>
69. OMS | Datos recientes revelan los altos niveles de resistencia a los antibióticos en todo el mundo [Internet]. WHO. [citado 26 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/es/>
70. Calderón Rojas G, Aguilar Ulate L. Resistencia Antimicrobiana: Microorganismos más Resistentes y Antibióticos con Menor Actividad. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII (621) 757 - 763, 2016. [citado 20 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc164c.pdf>