

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**RECOMENDACIONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN
DE ANTIMICROBIANOS EN HOSPITAL NACIONAL DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la

Especialidad en Geriatria y Gerontología para optar por el grado y título de especialista en Geriatria
y Gerontología

DRA. ANA LUCÍA NÚÑEZ RODRÍGUEZ

2021



Agradecimientos

Agradezco primero a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto en mi carrera y poder cumplir mis metas.

A mis amados padres, que siempre han sido mis guardianes, y me educaron para nunca dejar de luchar por mis sueños, seres llenos de amor que siempre han creído en mí.

A mi hermano por siempre ser incondicional y mi escudo protector

Agradezco a mi esposo por apoyarme desde el primer momento, ser paciente y comprensivo todos estos años.

A mi tía Yolanda, por siempre estar ahí con una taza de café.

A mi tía Grace y Paty, por ser siempre tan cercanas y especiales.

A mis suegros por su apoyo y cariño.

Agradezco al Dr. Gustavo Leandro, un excelente ser humano, y un profesional admirable, me ha enseñado que el trabajo es el que habla por nosotros más que las palabras, me acompañó en este proceso de principio a fin, gracias por sus consejos, y su guía.

Agradezco también al Dr. Daniel Valerio y al Dr. Miranda, los cuales me han demostrado que no se debe dejar de estudiar nunca, su pasión por la Geriátrica inspira, y me han llevado a enamorarme aún más de esta especialidad.

Agradezco a mis lectoras, la Dra. Estrada y la Dra. Arguedas, ambas excelentes Geriatras y seres excepcionales.

A cada uno de mis profesores de posgrado, gracias por su deseo de compartir el conocimiento, de cada uno me llevo un grato recuerdo.

Agradezco a mis compañeros de Residencia, por ponerle alegría, jocosidad y sazón a este camino.

A mi amiga Laura por ser siempre mi confidente y mi hermana

A Gloriana Navarro por ser mi apoyo desde un inicio y convertirse en mi referente en este proceso

Finalmente doy gracias a mi pequeño bebé Saúl, mi mayor motivo de inspiración, por esperarme después de cada jornada, después de cada examen, para poder dormirse en mis brazos.

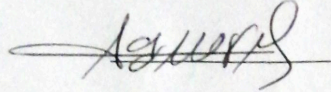
Dedicatoria

A Dios, a mis padres, hermano, esposo y mi pequeño Saulito, con todo mi amor

Ana Lucía Núñez Rodríguez

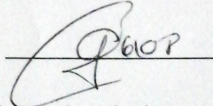
Hoja de aprobación

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Geriatría y Gerontología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Geriatría y Gerontología.



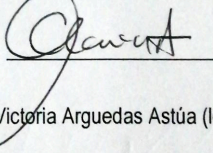
Dr. Daniel Valerio Aguilar. (Coordinador del posgrado)

Médico Especialista en Geriatría y Gerontología



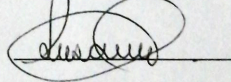
Dr. Gustavo Leandro Astorga (tutor)

Médico Especialista en Geriatría y Gerontología



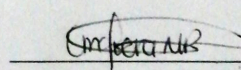
Dra. Victoria Arguedas Astúa (lectora)

Médica Especialista en Geriatría y Gerontología



Dra. Susana Estrada Montero (lectora)

Médica Especialista en Geriatría y Gerontología



Dra. Ana Lucía Núñez Rodríguez

(Sustentante)

CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 27 julio 2021

Señores
Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Presente

Estimados señores:

Por este medio yo, Jorge Alfonso Arias Vega, mayor, casado, profesor de Español, incorporado al Colegio de Licenciados y Profesores en Ciencias, Artes, Letras y Filosofía, carné 10018, vecino de Ipís, portador de la cédula de identidad 2-300-831, hago constar:

- 1- Que he revisado el Proyecto de Graduación para optar por el grado y título de especialista en Geriátrica y Gerontología, titulado: **“Recomendaciones para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos en el Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología”** de la estudiante Ana Lucía Núñez Rodríguez.
- 2- Que se le han hecho las correcciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otras del campo filológico.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad, se suscribe atentamente



Lic. Jorge Alfonso Arias Vega

Licenciado en Filología Española

Carné 10018



Tabla de contenido

Agradecimientos.....	II
Dedicatoria	IV
Hoja de aprobación	¡Error! Marcador no definido.
Tabla de contenido.....	VII
Resumen en español	X
Resume en Inglés	XI
Lista de cuadros	XII
Listado de Abreviaturas.....	XIII
Capítulo I. Introducción	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Justificación	2
1.3. Objetivos	3
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. Objetivos específicos.....	3
Capitulo II. Antibióticos.....	4
2.1. Antibióticos	4
2.1.2. Pequeña reseña de la historia de los antibióticos	4
Capítulo III. Resistencia antibiótica	4
3.1. Historia de la resistencia antibiótica.....	4
3.2. Definiciones	5
3.3. Mecanismos de resistencia antibiótica	6
3.3.1. Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos.	6
3.3.2. Mecanismos de resistencia a quinolonas.....	6
3.3.3. Mecanismo de resistencia a aminoglucósidos	7

3.3.4.	Resistencia a carbapenémicos	7
3.3.5.	Resistencia a Colistina	8
3.4.	Factores contribuyentes a la resistencia uso en humanos, animales y agro	9
3.4.1.	Agricultura y uso animal.	9
3.5.	Relación entre resistencia antibiótica y microbiota intestinal.	9
3.6.	Consecuencias de dar tratamiento empírico sobre la resistencia.....	11
3.7.	Epidemiología mundial y nacional.....	11
3.7.1.	Epidemiología Mundial	11
3.7.2.	Epidemiología en Costa Rica	12
3.7.3.	Perfiles de resistencia en Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología.	12
3.8.	Implicaciones en salud humana y economía	15
3.9.	¿Cómo combatir la resistencia antibiótica?	16
3.10.	Disponibilidad de nuevos fármacos.	17
Capítulo IV. Uso de antibióticos en ancianos.....		18
4.1.	Generalidades.....	18
4.2.	Envejecimiento del sistema inmunológico y riesgo de infecciones.....	20
4.3.	Farmacocinética.....	21
4.3.1.	Absorción.....	21
4.3.2.	Distribución.....	21
4.3.3.	Metabolismo	22
4.3.4.	Eliminación renal	22
4.4.	Farmacodinamia	23
4.4.1.	Reacciones adversas	23
CAPÍTULO V. PROA.....		24

5.	Asamblea Mundial 2015.....	24
5.1.1.	SHEA/IDSA.....	25
5.1.2.	Ministerio de Salud de Costa Rica.....	26
5.1.3.	Caja Costarricense del Seguro Social.....	27
5.1.4.	Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología.....	28
5.2.	¿Qué es un PROA?.....	28
5.2.1.	Instauración de los nuevos programas de optimización de antibióticos.....	29
5.2.2.	Técnicas utilizadas por los programas de optimización del uso de antibióticos.....	29
5.2.3.	Requisitos.....	31
5.2.4.	Beneficios.....	31
5.2.5.	Indicadores.....	32
5.2.5.1.	Seguimiento de los resultados.....	32
5.2.5.2.	Indicadores de calidad en la política de antibióticos.....	33
5.2.5.3.	Indicadores de calidad de prescripción antibiótica (de proceso).....	33
5.2.5.4.	Indicadores de consumo. (de resultado).....	33
5.2.5.5.	Otros indicadores de resultados.....	33
5.2.6.	Implementación de nuevas pruebas diagnósticas para la mejora en los programas de optimización de tratamiento antibiótico.....	34
5.2.7.	Alcances de la implementación del PROA.....	35
5.2.8.	Implementación de programas de optimización de antimicrobianos en población geriátrica.	36
	Capítulo VI. Recomendaciones.....	38
	Capítulo V. Bibliografía.....	40

Resumen en español

Los antibióticos, han transformado la práctica médica, logrando que las infecciones que en algún momento fueron letales, se conviertan en procesos tratables, por ejemplo, permitiendo que un paciente que requiere inmunosupresión por quimioterapia o un trasplante pueda salir adelante en caso de presentar algún proceso infeccioso.

El uso inapropiado de los antibióticos se da en un 40 a 50% de los casos, ya sea porque no se apegan a las guías locales de prescripción de antibióticos o porque no coinciden con los resultados microbiológicos, de esta forma el paciente se expone a efectos adversos prevenibles como infección por *Clostridium difficile* o a infecciones que ponen en riesgo su vida, dado que la cobertura seleccionada no es la apropiada para el germen en cuestión, y por la selección de microorganismos resistentes a múltiples drogas(1).

La resistencia antibiótica es un problema de salud mundial relacionado con el uso excesivo e inadecuado de antimicrobianos en la medicina humana dentro de la comunidad y el entorno sanitario, así como con el uso indebido en animales. La vejez por sí sola se ha identificado como un factor de riesgo de colonización por microorganismos multirresistentes(2).

Los programas creados para optimizar el uso del tratamiento antibiótico permiten al personal médico mejorar los resultados clínicos y minimizar los daños al intentar perfeccionar la prescripción.

Optimizar el uso de la terapia es fundamental, para tratar de forma eficaz los procesos infecciosos, protegiendo a los pacientes de los efectos adversos, provocados por la prescripción innecesaria, combatiendo la resistencia antibiótica(1)(3).

Resume en Inglés

Antibiotics have transformed medical practice, turning infections that were once lethal into treatable processes, for example allowing a patient who requires immunosuppression by chemotherapy or a transplant to get ahead in case of presenting an infectious process.

The inappropriate use of antibiotics occurs in 40 to 50% of the cases, either because they do not adhere to the local antibiotic prescription guidelines or because they do not coincide with the microbiological results, in this way the patient is exposed to effects preventable adverse effects such as Clostridium difficile infection or life-threatening infections, given that the selected coverage is not appropriate for the germ in question, and because of the selection of microorganisms resistant to multiple drugs(1.)

Antibiotic resistance is a global health problem related to the excessive and inappropriate use of antimicrobials in human medicine within the community and healthcare setting, as well as misuse in animals. Old age alone has been identified as a risk factor for colonization by multiresistant microorganisms (2).

Programs created to optimize the use of antibiotic treatment allow medical personnel to improve clinical outcomes and minimize harm when trying to refine the prescription.

Optimizing the use of therapy is essential to effectively treat infectious processes, protecting patients from adverse effects caused by unnecessary prescription, and fighting antibiotic resistance(1) (3).

Lista de cuadros

Cuadro 1: Perfil de resistencia a los aislamientos de muestras de tracto respiratorio en la División de Microbiología durante el año 2019.	13
Cuadro 2 : Perfil de resistencia a los aislamientos de muestras de tracto respiratorio en la División de Microbiología durante el año 2020.	13
Cuadro 3: Perfil de resistencia a los antibióticos de los aislamientos de muestras de tracto genitourinario de la División de Microbiología durante el 2019.	14
Cuadro 4: Perfil de resistencia a los antibióticos de los aislamientos de muestras del tracto genitourinario en la División de Microbiología durante el año 2020.	15
Cuadro 5. Causas del incremento en la susceptibilidad a infecciones y complicaciones en el paciente geriátrico.	20
Cuadro 6. Cambios en parámetros farmacocinéticos asociados al envejecimiento y efectos potenciales en dosificación de los antimicrobianos.	23

Listado de Abreviaturas

AM: Adulto mayor.

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido

CMI: Concentración mínima inhibitoria.

CNRB: Centro Nacional de Referencia de Bacteriología

DDD: Dosis Diaria Definidita

EM MALDI-TOF: Espectrometría de masas por tiempo de vuelo de ionización / desorción láser asistida por matriz.

FDA: Administración de medicamentos y alimentos.

HCG: Hospital Calderón Guardia

HIV: Virus de Inmunodeficiencia humana

HNGG: Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología

IDSA: Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América

IL-18: Interleucina 18

INCIENSA: Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud.

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa.

MDR: Resistencia a múltiples Drogas.

MRC-1: Resistencia móvil a colistina.

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

NDM-1: Metalo betalactamasa Nueva Delhi.

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OXA-48: Oxacilinasas

PBP: Proteínas ligadoras de penicilinas

PCR: Reacción en cadena en polimerasa

PCT: Procalcitonina

PROA: Programa de optimización de tratamiento antibiótico

RELAVRA Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos

TNF- α : Factor de necrosis Tumoral alfa

SHEA: Sociedad de atención en salud y epidemiología de América

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VIM: Verona integron-encoded metallo- β -lactamase

Capítulo I. Introducción

1.1. Antecedentes

Desde un principio el uso de los antibióticos ha transformado la práctica médica, logrando que las infecciones que en algún momento fueron letales, se conviertan en procesos tratables, por ejemplo permitiendo que un paciente inmunosuprimido pueda sobrevivir ante un proceso infeccioso, así como el inicio oportuno de la cobertura antibiótica en un paciente con un cuadro séptico, le reduce la morbi-mortalidad y le salva la vida(4).

El objetivo principal de la administración de antimicrobianos es optimizar los resultados clínicos positivos al tiempo que se minimizan los efectos secundarios de estos, incluida la toxicidad, la selección de organismos patógenos y la selección de microorganismos resistentes (1).

La aparición y propagación de infecciones causadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos es una de las amenazas más graves a las que se enfrenta la salud pública. Es conocido que la tasa creciente de resistencia a antibióticos está relacionada con; enfermedades graves e ingresos hospitalarios prolongados, aumentos en el importe por atención médica, costos más altos en medicamentos de segunda línea, fracasos del tratamiento y muertes(5).

Los programas de optimización de tratamiento antibiótico, en inglés conocidos como “antimicrobial stewardship”, se definen por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como un conjunto coherente de acciones que promuevan el uso responsable de antimicrobianos(6).

1.2. Justificación

La realización de esta revisión se justifica debido a que:

- La resistencia antibiótica es una emergencia global, debido a la alta mortalidad atribuible y los costos económicos que genera.
- La población geriátrica está expuesta constantemente a la prescripción inapropiada de antimicrobianos, incluso para procesos que no lo requieren, por tanto, se debe sensibilizar a la población médica sobre este tema.
- El adulto mayor es más propenso a desarrollar reacciones adversas a fármacos, por cambios en la farmacocinética y farmacodinamia, asociados al envejecimiento, por tanto, se deben seguir las guías de manejo, en la medida de lo posible, para evitar la exposición a fármacos innecesarios.
- El Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología no cuenta en la actualidad con un programa de optimización de tratamiento antibiótico, para gestionar de forma apropiada la prescripción en sus pacientes.

Por lo anterior se justifica realizar la revisión bibliográfica titulada "*Recomendaciones para la implementación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos en Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología*"

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

- Brindar las recomendaciones necesarias para la instauración de un Programa de Optimización de Tratamiento Antibiótico (PROA) en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología.

1.3.2. Objetivos específicos

- Exponer la importancia de instaurar políticas de regulación para el uso de antibióticos en la población adulta mayor.
- Analizar los diferentes lineamientos utilizados a nivel mundial contra el uso inapropiado de los antibióticos.
- Enumerar los efectos deletéreos de la resistencia antibiótica en la actualidad.

Capítulo II. Antibióticos

2.1. Antibióticos

2.1.2. Pequeña reseña de la historia de los antibióticos

La era moderna de los tratamientos antimicrobianos se inició en 1934 con la descripción por Gerhard Domagk de la efectividad de la primera sulfonamida en el tratamiento de las infecciones experimentales por estreptococos. Sin embargo, la llamada "Edad de Oro" de los antibióticos comienza en 1941 con la producción de la penicilina a gran escala y posteriormente el desarrollo de nuevos antibióticos como la estreptomina (1944), cloranfenicol (1947) y la aureomicina (1948).

En la década del 50 aparece la eritromicina y la vancomicina. En la del 60, gentamicina, ampicilina, cefalotina y amikacina. Así, sucesivamente, continúa la evolución de la producción de nuevos antibióticos, luego del año 2000, se registra la aparición de quinolonas de espectro ampliado (7).

Capítulo III. Resistencia antibiótica

3.1. Historia de la resistencia antibiótica

Las sulfonamidas se introdujeron en 1935, como los primeros antibióticos en la historia que se produjeron y distribuyeron a granel, esa misma década ya se describían casos resistentes al tratamiento, años antes Alexander Fleming había descubierto la penicilina(7). Los antibióticos se recetaron por primera vez para tratar infecciones graves en la década de 1940, la penicilina logró controlar las infecciones bacterianas entre los soldados de la Segunda Guerra Mundial, pero poco tiempo después ya se evidenciaron casos de resistencia antibiótica(8).

En 1970 se aislaron las primeras cepas de *Salmonella typhi* resistentes a múltiples drogas. Desde ese momento las tasas de resistencia han incrementado rápidamente, coincidiendo con un aumento en el uso de antibióticos a nivel mundial(9).

Durante los años 40-60 del siglo pasado surgieron los antibióticos que se utilizan en la actualidad, donde se desarrollaron aminoglucósidos, tetraciclinas, anfenicoles, glucopéptidos, macrólidos. A partir de los 60 inició el uso de las cefalosporinas y en los 80 los carbapenémicos, esto se vio acompañado de una ola creciente de resistencia antibiótica, que generó el desarrollo de otros

productos pertenecientes a estas familias para paliar este fenómeno. Se buscó además ampliar el espectro antibiótico, mejorando la farmacocinética y seguridad de los medicamentos(10).

Para el 2000 se introduce el linezolid, una opción contra bacterias gram positivas, que prometía menor resistencia, como alternativa a los glucopéptidos, pero ya para el 2001 se habían descrito casos de pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, que presentaron resistencia. Posteriormente lanzan la daptomicina en el 2003, pero 2 años después también había casos reportados con microorganismos resistentes(10).

3.2. Definiciones

Se debe establecer inicialmente la diferencia entre el concepto resistencia antimicrobiana y multiresistencia antimicrobiana(2):

Resistencia antimicrobiana: se refiere a la capacidad que posee una bacteria para sobrevivir ante la exposición de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cualquier tipo de antibiótico, que inhibe o mata a otras de la misma especie.

Multiresistencia antimicrobiana: se refiere a la resistencia que presenta un microorganismo ante la exposición de dosis terapéuticas apropiadas de tres o más antimicrobianos, los cuales pertenecen a diferentes familias de antibacterianos.

El término medicamentos antimicrobianos incluye todas las terapias anti infecciosas (medicamentos antivirales, anti fúngicos, antibacterianos y antiparasitarios) y todas las presentaciones, con sus respectivas vías de administración (agentes orales, parenterales y tópicos)(11).

Es vital describir los mecanismos por los cuales las bacterias producen resistencia para poder establecer los lineamientos de los programas de optimización de antibióticos. Se debe destacar que una apropiada sensibilidad del fármaco *in vitro* no indica que vaya a ser eficaz en el paciente, por tanto el fracaso de un medicamento puede estar relacionado con resistencia adquirida, intrínseca o terapéutica. A continuación se explica cada una de ellas (2):

Resistencia intrínseca o natural: No todas las bacterias son sensibles de forma natural a algún antibiótico, algunas bacterias pueden ser resistentes a estos, sin que haya algún evento que lo provoque, por ejemplo la resistencia que tienen los gram negativos a los glucopeptidos.

Resistencia adquirida: Cuando un microorganismo es sensible a un antibiótico, y al presentar mutaciones o incorporar genes de resistencia, las hacen virar a resistentes.

Resistencia terapéutica: Es dada por factores asociados al hospedador; como invasiones, afecciones inmunológicas, sitio de la infección, enfermedades de base, y también se habla de factores asociados al microorganismo; inóculo, capacidad de supervivencia en el ambiente, factores de virulencia, también se asocia al antimicrobiano; por la dosis, farmacocinética y farmacodinámica.

3.3. Mecanismos de resistencia antibiótica

3.3.1. Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos.

Los antibióticos betalactámicos reciben su nombre gracias a su estructura química principal dada por un anillo betalactámico. Dicho anillo es esencial para su actividad antibacteriana, pues se une con el sitio activo de la transpeptidasa y de esa manera inhibe la formación de los enlaces cruzados, esto altera la estabilidad de la pared celular bacteriana y se da un desbalance entre su producción y su degradación. Por lo tanto, al interferir con la síntesis de la pared celular de la bacteria, estos antibióticos provocan efectos líticos y no líticos sobre las bacterias(12).

Las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP, por sus siglas en inglés) se encuentran en la membrana celular de las bacterias y están separadas del medio exterior por la pared celular bacteriana. Hay diferencias significativas entre las bacterias gram positivas y gram negativas en cuanto a la conformación de su pared celular, y esto tiene implicaciones sobre la posibilidad de que el fármaco alcance su sitio de acción. Esa gran diferencia en su estructura, genera que sea mucho más difícil para los betalactámicos alcanzar su sitio de acción en las PBP de los gram negativos(12).

Se han descrito 4 mecanismos básicos de resistencia bacteriana contra los betalactámicos: alteración de la estructura química del antibiótico, disminución de la penetración del antibiótico a la bacteria, remoción activa de las moléculas que pudieron penetrar la pared celular y modificación del sitio de ligado en las PBP(12).

3.3.2. Mecanismos de resistencia a quinolonas.

Debido a que las quinolonas son de origen sintético, inicialmente se pensó que el único mecanismo de resistencia que las bacterias podrían adquirir serían las mutaciones en los genes que codifican a

las proteínas blanco, las topoisomerasas tipo IIA, o a los transportadores de membrana, que expulsan compuestos tóxicos del citoplasma, sin embargo en los últimos años se ha descrito ampliamente que los sistemas de resistencia codificados en plásmidos representan una importante fuente de mecanismos bacterianos novedosos capaces de contrarrestar el efecto nocivo de las quinolonas(13)

Los mecanismos de resistencia se pueden citar en 2 tipos (13):

1. Los que están codificados en genes cromosómicos, que incluyen las modificaciones en los sitios blanco del antibiótico y los sistemas de expulsión.
2. Los codificados por genes presentes en plásmidos, que incluyen a las proteínas Qnr, la enzima aminoglucósido acetil transferasa modificada y los sistemas membranales de expulsión.

3.3.3. Mecanismo de resistencia a aminoglucósidos

El principal mecanismo es la inactivación enzimática mediada por plásmidos, pero existen otros mecanismos como alteraciones de la permeabilidad de la membrana, o mutaciones cromosómicas. Las bacterias anaerobias son resistentes de modo natural por carecer de sistemas de transporte para captar a los aminoglucósidos(14)

3.3.4. Resistencia a carbapenémicos

La resistencia a los carbapenémicos en bacterias gram negativas se ha convertido en un problema mundial. Un mecanismo clave de la resistencia a estos fármacos, es la hidrólisis de los carbapenémicos por las enzimas carbapenemasas, que están codificadas principalmente en los plásmidos y son altamente transmisibles(15).

Los plásmidos son típicamente fragmentos circulares de ADN , que son móviles, pueden transmitirse entre bacterias a través de la conjugación, un proceso que conecta brevemente el citoplasma de 2 bacterias que permiten la transferencia horizontal de genes(16).

Las bacterias entéricas que portan el gen de la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (bla_{KPC}) se notificaron por primera vez en los Estados Unidos, en Carolina del Norte, en el 2001, en tan solo una década la bla_{KPC} se diseminó por el mundo(17).

Las bacterias que contienen metalo betalactamasa Nueva Delhi (NDM-1) se identificaron en India en el 2009, y rápidamente se volvió endémica, a través del sur asiático, y los Balcanes. El gen bla_{NDM-1} está implicado en el desarrollo de infecciones nosocomiales y brotes en cada continente habitado. Se ha identificado en *Pseudomonas* y *Acinetobacter* (16).

La familia de carbapenemasas OXA-48 (Oxacilinas 48) transportada por plásmidos emerge inicialmente en el 2001, y se ha esparcido alrededor del mundo, en los últimos 15 años. Estos microorganismos han generados docenas de casos en los Estados Unidos. Otra carbapenemasa clínicamente significativa es la imipenemasa 1, y la Verona integron metalo betalactamasa (VIM)(16).

Los organismos productores de carbapenemasas suelen ser resistentes a todos los fármacos betalactámicos, aunque las bacterias productoras de NDM-1 pueden conservar la susceptibilidad al Aztreonam(16).

3.3.5. Resistencia a Colistina

Una de las pocas opciones restantes que quedan para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales, causadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos, es la polimixina E o Colistina, esta se utilizó por primera vez en Japón en 1950(18). Se aprobó por la FDA en 1959, cuando el uso de un β -lactámico, un aminoglucósido o una quinolona es ineficaz, las polimixinas, en particular la colistina, siguen siendo fármacos de último recurso(19).

La habilidad de las polimixinas de ser bactericidas mediante la disrupción de la integridad de la membrana bacteriana, es gracias a su estructura, el fármaco interactúa electrostáticamente con la membrana externa de las bacterias gram negativas y desplaza competitivamente los cationes divalentes (calcio y magnesio) de los grupos fosfato cargados negativamente de los lípidos de la membrana(20).

El mecanismo de resistencia en el caso de las enterobacterias se da por cambios en los lipopolisacáridos de superficie cargados negativamente inducidos por los loci reguladores *pmrA* y *phoP*(18), también se ha observado el desarrollo de resistencia por mutaciones, como en el caso de *Salmonella*(19).

3.4. Factores contribuyentes a la resistencia uso en humanos, animales y agro

3.4.1. Agricultura y uso animal.

Las infecciones por microorganismos multirresistentes, afectan a países de ingresos bajos y medianos por la prescripción excesiva e inapropiada de antibióticos. El crecimiento poblacional, genera un aumento en la demanda de alimentos, y cambios en el medio, que culminan con mayor presión al ecosistema. Son muchos los factores coadyuvantes en el desarrollo de la resistencia antibiótica, la creciente exposición a antibióticos, la prescripción indiscriminada, el uso de ciclos prolongados de tratamiento, sin apegarse a guías actualizadas, entre otros, son los causantes de este incremento en la resistencia(21).

Este aumento en el vínculo entre los alimentos y el medio ambiente, facilita la rápida transferencia de patógenos resistentes a los medicamentos. Esto ha llevado a indagar en un enfoque más holístico en el manejo de la salud, buscando un equilibrio entre los seres humanos, el medio ambiente y los animales, mejorando las estrategias para evitar la propagación y controlar los microorganismos resistentes a múltiples drogas(21).

El uso de cantidades pequeñas de antibióticos en la dieta de los animales guarda relación estrecha con mayor ganancia del peso, esto motivó a que se utilicen antibióticos de forma masiva, como promotores del crecimiento en animales, contribuyendo al aumento en la resistencia. En Estados Unidos se emplearon 3 millones de kilogramos de antibióticos en el 2009 en humanos y 13 millones de kilogramos en animales en el 2010, cuya función fue la de promover crecimiento(22).

En Costa Rica, son diversos los antimicrobianos que se están aplicando a los cultivos, lo que podría estar causando un impacto en la salud humana, animal, vegetal y medio ambiente, por ejemplo; el arroz, manzana, aguacate, cacao, café, frijol, cebolla, plátano, tabaco, ajonjolí, soya, chile dulce, son algunos de los cultivos en los que está demostrado, se están utilizando concentraciones bajas de antibióticos, con el fin de promover mejoras en la producción(23).

3.5. Relación entre resistencia antibiótica y microbiota intestinal.

Microbiota se define como la comunidad de microorganismos que se encuentra en un hábitat específico, mientras que microbioma, se refiere a la función que cumpla la microbiota en dicho entorno(24).

Disbiosis: se refiere al cambio en el microbioma humano, de un patrón saludable a uno asociado a enfermedad. La disbiosis ocurre con mayor frecuencia en pacientes con infección por *C. difficile*. Está demostrado que la microbiota también tiene el potencial de ser un enorme reservorio de genes de resistencia a los antibióticos, conocido como "resistoma intestinal", así como un transportador intestinal de genes de resistencia(5).

Existe un debate abierto en la literatura, sobre si existe un papel potencial para el trasplante de microbiota fecal, para erradicar los organismos gram negativos con resistencia antibiótica a múltiples fármacos(5).

Algunos estudios pequeños sobre infección por *Clostridium difficile* recurrente, han demostrado la capacidad de reducir la diversidad y el número de genes de resistencia antibiótica en la microbiota de los pacientes. Por el contrario, los estudios observacionales y los ensayos clínicos no controlados en pacientes sin infección por *Clostridium difficile* y portadores de microorganismos resistentes a múltiples drogas gram negativos, han informado resultados variables de trasplante de microbiota fecal, en portadores de infecciones por bacterias resistentes a múltiples drogas(5).

En Costa Rica se realizó un estudio en el Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología, donde se describía la epidemiología molecular del *C. difficile*, la policlonalidad de los genotipos y la presencia de cepas no toxigénicas con alta resistencia a antibióticos en población anciana. En esta población la mayoría de los pacientes (98%) recibió una gran cantidad de antibióticos para resolver otras infecciones o enfermedades antes del inicio de la diarrea por *Clostridium difficile*, 98% de los pacientes recibió al menos 4 antimicrobianos 8 semanas antes, se utilizaron en total 19 fármacos antes de la aparición de la diarrea(25).

Otra forma prometedora de proteger la microbiota intestinal es desarrollar moléculas para quelar o degradar antibióticos residuales inesperados en el colon, limitando así su impacto en la microbiota intestinal(5).

Dentro de este mismo tema de microbiota intestinal, se ha descrito que el nacimiento por cesárea puede conllevar a la adquisición de microorganismos oportunistas, portadores de genes que producen patrones de resistencia(26).

Se ha reportado con anterioridad que la microbiota de los niños nacidos por parto vaginal está enriquecida con genes bacterianos que codifican biosíntesis de lipopolisacáridos, así como

resistencia a péptidos antimicrobianos catiónicos. De forma interesante niveles elevados de genes que expresan biosíntesis de lipopolisacaridos, están asociados con mejores respuestas inmunológicas en los niños nacidos por parto vaginal. Mientras que los niños nacidos por cesárea tienen niveles de TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral) e IL-18 (Interleucina-18) disminuidos, inmediatamente posterior al parto(26).

3.6. Consecuencias de dar tratamiento empírico sobre la resistencia

La resistencia puede complicar el tratamiento temprano de la infección antes de que se conozcan los resultados del cultivo, como con la terapia empírica para la neumonía adquirida en la comunidad o las infecciones del tracto urinario, así como para la profilaxis quirúrgica. Por ejemplo, las fluoroquinolonas se han utilizado durante mucho tiempo como profilaxis perioperatoria para pacientes sometidos a biopsias transrectales de próstata. En la última década, se han reportado cada vez más, infecciones post procedimiento con *E. coli* resistente a fluoroquinolonas, y esto ha dado lugar, a nuevos cultivos rectales selectivos, previos al procedimiento para tales cepas, que requieren una visita adicional al urólogo y urocultivo. En efecto, algunos hospitales han ampliado la profilaxis quirúrgica a combinaciones de fármacos como ceftriaxona y gentamicina que cubren *E. coli* resistente a fluoroquinolonas. Sin embargo, este enfoque puede seleccionar diferentes cepas resistentes debido a la cobertura de amplio espectro(16).

3.7. Epidemiología mundial y nacional

3.7.1. Epidemiología Mundial

En Europa en el 2007 se calcularon 400000 infecciones por bacterias multirresistentes y 25000 muertes atribuibles(22).

En América, los microorganismos multirresistentes son la principal causa de infecciones asociadas a la atención de la salud. Los datos de vigilancia de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (RELAVRA) muestran una tendencia creciente en la resistencia de patógenos hospitalarios como *Klebsiella pneumoniae*, cuya resistencia a los antibióticos carbapenémicos ha aumentado significativamente en América Latina desde 2014, alcanzando un promedio de 21%(27).

3.7.2. Epidemiología en Costa Rica

En Costa Rica, desde el 2010 el Centro Nacional de Referencia de Bacteriología (CNRB) del INCIENSA (Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud) ha socializado la información en la Red Nacional de Laboratorios, sobre el aumento en la detección de enterobacterias con resistencia a carbapenémicos del tipo KPC en diferentes países de Latinoamérica. (28). Se han confirmado tres casos aislados de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* portadora de KPC, una en el 2011 (niña internada en un hospital regional que falleció) y dos en el 2015 (adultos, provenientes de Nicaragua e internados en un hospital privado de Costa Rica). Se estudiaron los contactos alrededor de estos casos y fueron negativos por *Klebsiella pneumoniae* portadoras de carbapenemasa de tipo KPC(28).

En este mismo territorio, para el 2014, se emite la alerta sobre el primer caso positivo por carbapenemasas tipo Metalobetalactamasa New Delhi (MBL-NDM), por una cepa de *Escherichia coli*, este microorganismo fue detectado por el laboratorio clínico del Hospital Nacional de Niños, en un urocultivo de una paciente pediátrica procedente de Nicaragua(29).

Para ese mismo año se realiza el reporte el 25 de setiembre, por parte del Centro Nacional de Referencia de Bacteriología del INCIENSA, de un aislamiento del complejo *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* portador de una carbapenemasa tipo New Delhi Metalobetalactamasa (NDM). Esta bacteria fue aislada por el laboratorio clínico del Hospital Calderón Guardia (HCG), de tejido quirúrgico de un masculino de 18 años de edad, vecino de Siquirres, Limón, con historia de accidente de tránsito en el mes de agosto. Este laboratorio refirió la cepa al laboratorio de antimicrobianos del CNRB para confirmación y caracterización molecular de carbapenemasas. (30)

3.7.3. Perfiles de resistencia en Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología.

A continuación, se puede observar el perfil de resistencia a los antibióticos, en los aislamientos de muestras de tracto respiratorio, en la División de Microbiología, durante el año 2019 y 2020, en el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología.

Como se puede observar en el cuadro 1 y cuadro 2, se describen los perfiles de resistencia anuales correspondientes al 2019 y 2020 respectivamente, de muestras tomadas del tracto respiratorio a nivel intrahospitalario, que refleja tanto casos comunitarios como nosocomiales. Se evidencia que el germen

que más se aisló fue *Staphylococcus aureus* con 90 aislamientos, con una resistencia marcadamente elevada para las quinolonas pero sensible a vancomicina. El segundo microorganismo más aislado fue *Pseudomonas aeruginosa* con una resistencia baja a los carbapenémicos y ceftazidime; se puede ver que la circulación de cepas con betalactamasas de espectro amplio es muy alta para *E. coli* y *K. pneumoniae*. Se aprecia que pese a ser las infecciones respiratorias de suma incidencia en el HNGG un total de 34 en 2019, (en el 2020 no se aisló *E.coli* en tracto respiratorio) y para *Klebsiella* 44 en el 2019 y 19 en el 2020, la cantidad de aislamientos es muy bajo, esto sujeto a las condiciones de los pacientes, que no expectoran, o bien que han sido tratados de previo con antibióticos en su domicilio, pudiendo inhibir el crecimiento de gérmenes.

Cuadro 1: Perfil de resistencia a los aislamientos de muestras de tracto respiratorio en la División de Microbiología durante el año 2019.

Antibiótico	Microorganismo					
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (54*)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (44*)	<i>Escherichia coli</i> (34*)	<i>Staphylococcus aureus</i> (90*)	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (26*)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2*)
Amikacina	7.70%	0%	0%			
Ampicilina	96.20%	100.00%	88.20%			
Cefalotina	3.70%	31.80%	58.80%			
Cefotaxime	98.10%	22.70%	50.00%			
Ceftazidima	9.40%	20.50%	35.30%			
Ciprofloxacina	1.90%	20.50%	67.60%	17.80%	84.60%	0%
Clindamicina				26.70%	38.50%	0%
Gentamicina	0%	11.40%	17.60%	14.40%	76.90%	0%
Imipenem	9.60%	0%	0%			
Levofloxacina				11.10%	84.60%	0%
Meropenem	3.80%	0%	0%			
Nitrofurantoina	98.10%	20.50%	0%	0%	0%	0%
Piperacilina/Tazobactam	7.40%	2.30%	3.00%			
Trimetoprim/Sulfametoxazole	96.20%	20.50%	47.10%	2.20%	84.60%	0%
Vancomicina				0%	0%	0%
ESBL		22.70%	50.00%			

* Número de microorganismos aislados durante el año

Fuente: Laboratorio Clínico, HNGG

Cuadro 2 : Perfil de resistencia a los aislamientos de muestras de tracto respiratorio en la División de Microbiología durante el año 2020.

Antibiótico	Microorganismo					
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (24*)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (19*)	<i>Enterobacter cloacae cloacae</i> (8*)	<i>Staphylococcus aureus</i> (37*)	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (8*)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (6*)
Amikacina	12.5%	0%	0%			
Ampicilina	100.0%	100.0%				
Cefalotina		10.5%	100.0%			
Cefotaxima	95.8%	5.3%	12.5%			0%
Ceftazidima	16.7%	5.3%	12.5%			
Ciprofloxacina	4.2%	5.3%	0%	16.2%	62.5%	
Clindamicina				24.3%	75.0%	33.3%
Gentamicina	8.3%	0%	0%	10.8%	62.5%	
Imipenem	4.3%	0%	0%			
Levofloxacina				16.2%	62.5%	0%
Meropenem	4.2%	0%	0%			
Nitrofurantoina	100.0%	5.3%	25.0%	0%	0%	
Piperacilina/Tazobactam	4.2%	0%	12.5%			
Trimetoprim/Sulfametoxazol	91.3%	10.5%	0%	0%	87.5%	16.7%
Vancomicina				0%	0%	0%
ESBL		5.3%				

* Número de microorganismos aislados durante el primer trimestre

Fuente: Laboratorio Clínico, HNGG.

En el cuadro #3 y #4 se describe el comportamiento de las infecciones de tracto urinario, en los años 2019 y 2020 en cuando a su perfil de resistencia, el microorganismo que se aisló con más frecuencia es la *E.coli*, es importante resaltar la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, un 15% de los aislamientos presenta resistencia a los betalactámicos. *Klebsiella pneumoniae* es la segunda en frecuencia, con un 0,6% de aislamientos con resistencia a carbapenémicos, y 23,3% resistente a betalactámicos.

Cuadro 3: Perfil de resistencia a los antibióticos de los aislamientos de muestras de tracto genitourinario de la División de Microbiología durante el 2019.

(Resistencia en porcentaje)

Antibiótico	Microorganismo							
	<i>Escherichia coli</i> (1456*)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (318*)	<i>Proteus mirabilis</i> (204*)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (125*)	<i>Enterococcus faecalis</i> (148*)	<i>Streptococcus agalactiae</i> (38*)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (30*)	<i>Staphylococcus aureus</i> (23*)
Amikacina	0.40%	0.60%	7.40%	19.20%				
Ampicilina	60.60%	100.00%	28.90%	97.60%	1.40%	0%		
Cefalotina	32.50%	28.60%	10.80%					
Cefotaxime	16.80%	24.50%	9.30%	96.70%		0%		
Ceftazidima	11.50%	14.20%	0%	6.40%		0%		
Ciprofloxacina	41.40%	34.30%	27.00%	8.80%	71.30%		13.30%	30.40%
Clindamicina						94.60%	13.30%	34.80%
Gentamicina	15.50%	20.40%	18.10%	10.40%			23.30%	26.10%
Imipenem	0.10%	0.60%	32.40%	12.20%				
Levofloxacina					39.20%	2.60%	16.70%	17.40%
Meropenem	0%	0.60%	0%	8.10%				
Nitrofurantoina	4.10%	27.70%	100.00%	99.20%	2.10%		0%	0%
Piperacilina/Tazobactam	2.40%	5.00%	0%	4.80%				
Trimetoprim/Sulfametoxazole	49.10%	39.70%	32.40%	97.60%	100.00%	0%	23.30%	0%
Vancomicina					4.10%	0%	0%	0%
ESBL	15.30%	23.30%						

* Número de microorganismos aislados durante el primer semestre.

Fuente: Laboratorio Clínico, HNGG

Cuadro 4: Perfil de resistencia a los antibióticos de los aislamientos de muestras del tracto genitourinario en la División de Microbiología durante el año 2020.

(Resistencia en porcentaje)

Antibiótico	Microorganismos					
	Escherichia coli (1161*)	Klebsiella pneumoniae (244*)	Proteus mirabilis (162*)	Enterococcus faecalis (103*)	Streptococcus agalactiae (35*)	Staphylococcus aureus (19*)
Amikacina	0.4%	0.4%	6.2%			
Ampicilina	60.6%	100.0%	25.3%	1.0%	0%	
Cefalotina	33.2%	27.9%	14.8%			
Cefotaxime	16.4%	25.4%	9.3%		0%	
Ceftazidima	10.7%	19.3%	0.6%			
Ciprofloxacina	42.2%	27.9%	25.3%	100.0%		31.6%
Clindamicina					79.4%	26.3%
Gentamicina	15.1%	19.7%	16.0%	29.4%		21.1%
Imipenem	0%	0%	26.1%			
Levofloxacina				26.2%	2.9%	26.3%
Meropenem	0%	0%	0%			
Nitrofurantoina	6.1%	21.7%	100.0%	1.9%		0%
Piperacilina/Tazobactam	1.9%	4.5%	1.3%			
Trimetoprim/Sulfametoxazole	49.30%	29.1%	31.5%	100.0%	0%	0%
Vancomicina				3.9%	0%	0%
ESBL	13.5%	25.4%				

* Número de microorganismos aislados durante el primer semestre.

Fuente: Laboratorio Clínico, HNGG

3.8. Implicaciones en salud humana y economía

Un aspecto preocupante de la adquisición de resistencias, es su diseminación en el mundo microbiano, y su incremento no solo en el ámbito intrahospitalario, sino también en la comunidad. En particular, los profesionales en la práctica privada tienden a recetar en exceso antibióticos a infecciones no bacterianas o patologías no infecciosas en comparación con los que trabajan en medicina pública(9).

En la actualidad las familias de antibióticos más afectadas por este incremento en la resistencia son los betalactámicos, glucopeptidos y quinolonas, esto genera que cada vez, se den más casos de microorganismos que tengan varios mecanismos de resistencia (corresistencia) y que afectan a diferentes antibióticos(10).

El uso de antimicrobianos, provoca selección de microorganismos con sensibilidad disminuida, además la acumulación de mutaciones o genes de resistencia en determinados clones permite que sobrevivan a los agentes antibióticos y se diseminen con más facilidad. Estos clones resistentes tienen alta capacidad de colonizar y diseminarse, sobreviviendo en gran variedad de huéspedes(10).

Existen importantes consecuencias para los sistemas de salud en términos de mortalidad, discapacidad y costos económicos, el tratamiento de las infecciones por microorganismos resistentes

puede resultar excesivamente caro para las personas de los sectores socioeconómicos más bajos y se verían desproporcionadamente afectadas por no abordar este problema(31). Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* causa una amplia gama de infecciones y es uno de los microorganismos más comúnmente aislados en las infecciones asociadas a la atención médica; en América Latina, más del 25% de los aislamientos de *S. aureus* son resistentes a la meticilina. El resultado es un exceso de 45,2% de mortalidad atribuible a la resistencia a la meticilina, en comparación con las cepas susceptibles, y un aumento de los costes del tratamiento con antibióticos (6,7 veces mayor) y la hospitalización (casi 3 veces mayor)(27).

3.9. ¿Cómo combatir la resistencia antibiótica?

Se requiere un enfoque global que incluya varios elementos, como la mejora de las políticas de vigilancia y control de infecciones, la promoción de acciones sobre el medio ambiente y la necesidad de desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas(5), a continuación se citan algunas de las medidas que podrían ayudar a combatirla(2):

- Incentivar los programas de educación dirigidos a optimizar y racionalizar el uso de los antibióticos, tanto para los médicos, como para la población en general, y de esta forma minimizar el uso excesivo de tratamiento antibiótico, que no están indicados para cuadros leves, que pueden ser autolimitados.
- Mejorar los conocimientos del profesional en salud aconsejando que la prescripción de antibióticos sea basada en evidencia científica.
- Crear programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes y mejorar los métodos de detección de susceptibilidad con el fin de dar una mejor guía a la terapéutica empírica.
- Promover la creación de vacunas por parte de las compañías farmacéuticas, y al mismo tiempo la pronta aplicación a la población.
- Implementar técnicas que motiven la creación de nuevas moléculas por parte de las compañías farmacéuticas para combatir los microorganismos más resistentes.

3.10. Disponibilidad de nuevos fármacos.

Aunado al problema de la resistencia antimicrobiana, se tarda un promedio de 10 años, entre la aparición de un nuevo fármaco y su disponibilidad para el uso de la población, se ha descrito que el costo puede llegar hasta el billón de dólares. Si a esto se le añade la rapidez con la que desarrollan resistencia, las casas farmacéuticas cada vez tienen menos interés en el desarrollo de estas moléculas. Aunque la administración de antimicrobianos es absolutamente esencial, desde el punto de vista de un desarrollador de medicamentos, lo más probable es que el beneficio económico sea escaso. Los informes de estrés financiero relacionados con el desarrollo de la industria de medicamentos antibacterianos son bien conocidos(2)(32).

Una de las recomendaciones dadas por la OMS, ha sido estimular la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos, y optimizar los ya existentes. Se publicó la primera lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos, en la que se describen 12 familias de bacterias consideradas como las más peligrosas para la salud humana y las que motivan la necesidad de promover la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos(33):

Prioridad 1: la describen como crítica, corresponde a *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos, *enterobacterias* resistentes a los carbapenémicos y productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Prioridad 2: clasificada como elevada, engloba *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina, *Helicobacter pylori* resistente a la claritromicina, *Campylobacter spp.* resistente a las fluoroquinolonas, *Salmonella* resistente a las fluoroquinolonas, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a la cefalosporina y a las fluoroquinolonas. (33)

Prioridad 3: denominada media, *Streptococcus pneumoniae*, no sensible a la penicilina, *Haemophilus influenza*, resistente a la ampicilina y *Shigella spp.*, resistente a las fluoroquinolonas. (33)

Los esfuerzos de promoción han llevado al establecimiento de incentivos económicos que apoyan el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos (24).

La mayoría de los antibióticos recientemente aprobados o en desarrollo, no ayudan a satisfacer la necesidad crítica de nuevos medicamentos orales y parenterales que sean efectivos

contra gram negativos, e infecciones por micobacterias. Además, varios antibióticos recientemente aprobados que se dirigen a los bacilos gram negativos, así como muchos otros en desarrollo clínico, son redundantes, ya que se dirigen al mismo organismo resistente. Todos los antibióticos aprobados en la última década han tenido ventas decepcionantes, lo que ha provocado nuevas amenazas de empresas que abandonan el negocio de los antibióticos.(34)

Capítulo IV. Uso de antibióticos en ancianos

4.1. Generalidades

La población anciana es ahora la de más rápido crecimiento en Estados Unidos. Se ha observado que las causas relacionadas con enfermedades infecciosas, representan el 13,5% de todas las visitas, una carga más alta que para el infarto al miocardio y la insuficiencia cardíaca congestiva combinados(35). En los Estados Unidos se hizo un análisis retrospectivo sobre los costos que genera la atención de neumonía, entre el 2008 al 2014, el costo osciló entre \$ 910,2 y \$ 2621,9 para los niños, entre \$ 2177,7 y \$ 3478,3 para los adultos y entre \$ 4025,8 y \$ 4993,0 para los adultos mayores. El costo medio de las visitas ambulatorias relacionadas con la neumonía en ancianos ≥ 85 años fue de 1,6 a 7 veces mayor que en otros grupos de edad(36).

Un estudio retrospectivo en Japón, que recabó información de pacientes con diagnóstico de neumonía, desde el 2014 al 2015, recabaron datos de 70.539 pacientes que tenían 65 años o más y tenían un diagnóstico de neumonía en la base de datos. El estudio evaluó datos de 29.619 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), y 20.314 episodios de NAC de pacientes hospitalizados. El costo promedio del tratamiento fue de \$ 346 por neumonías ambulatorias y \$ 4851 por episodio hospitalario. Los costos de los medicamentos y los de las pruebas de laboratorio representaron el 82% de los costos de las neumonías con tratamiento ambulatorio, mientras que el 61% de los costos del tratamiento hospitalario se relacionaron con las estancias. Aproximadamente el 58% de los pacientes que ameritaron hospitalización fueron en sala general, y relativamente pocos requirieron ingreso en UCI. Sin embargo, los costos de tratamiento de los episodios de la UCI fueron aproximadamente 2.6 veces más altos, en comparación con los internados en salón general (37).

Los pacientes de edad avanzada tienen una mayor tasa de hospitalizaciones y estancias hospitalarias más prolongadas, esta población además sufre múltiples padecimientos y en algunas ocasiones restricción en la movilidad. En general, los pacientes de edad avanzada con antecedentes de traslados entre el hospital y las instalaciones de cuidados a largo plazo pueden ser transmisores, llevando infecciones bacterianas al hospital y de regreso a las instalaciones de cuidados a largo plazo. Por lo tanto, los brotes de infección por cepas resistentes a múltiples fármacos son frecuentes en los centros de atención a largo plazo(38).

El diagnóstico de infección en los adultos mayores puede ser complejo, ya que los síntomas de la infección en estos pacientes pueden no ser típicos, en cambio, los síntomas pueden imitar los signos normales del envejecimiento o los síntomas de una enfermedad concomitante, en el cuadro 5 se citan algunos factores determinantes en la respuesta de los pacientes geriátricos ante las infecciones. Aunado a esta presentación atípica de los síntomas, los pacientes de edad avanzada a menudo requieren el uso a largo plazo de dispositivos médicos, como catéteres urinarios, que pueden favorecer la aparición de infecciones(38).

Esta alta incidencia de uso de dispositivos médicos entre la población adulta mayor, predispone a infecciones crónicas, y se deben generalmente a biopelículas. Las biopelículas son extremadamente difíciles de erradicar y continuarán generando la infección, incluso con tratamiento antibiótico, hasta que sea necesario retirar el dispositivo o el catéter(38).

La alta probabilidad de que un paciente adulto mayor sufra un evento farmacológico adverso asociado a una interacción farmacológica nociva, en el contexto de un paciente que es reservorio de patógenos resistentes, justifican la exhaustiva revisión de la necesidad que tiene este paciente de recibir tratamiento antibiótico. Existen pautas que reúnen los criterios mínimos para el inicio de la terapia con antibióticos. Las guías insisten en la importancia de iniciar cobertura antibiótica solo cuando existe un beneficio clínico potencial claro y desalientan el uso del antimicrobiano en forma indiscriminada, promoviendo la resistencia(39).

Cuadro 5. Causas del incremento en la susceptibilidad a infecciones y complicaciones en el paciente geriátrico(40).

- Reducción de la reserva funcional
- Mecanismos de defensa reducidos
- Antecedente de múltiples visitas a centros médicos
- Retrasos en diagnóstico e inicio de tratamiento apropiado
- Mayor reporte de eventos adversos

En geriatría se debe iniciar lento y avanzar lento, si se titula la terapia médica de un paciente anciano siguiendo estos lineamientos, se actúa de forma más segura. Lamentablemente la terapia antimicrobiana en pacientes adultos mayores está influenciada por más que solo cambios fisiológicos. Las comorbilidades, la inmunosenescencia y la disregulación en la inmunidad, asociada con el envejecimiento, predispone a los pacientes adultos mayores a un beneficio del tratamiento antibiótico subóptimo(39).

4.2. Envejecimiento del sistema inmunológico y riesgo de infecciones.

Los cambios fisiológicos relacionados con la edad posicionan a los adultos mayores en mayor riesgo de contraer enfermedades infecciosas. La inmunosenescencia afecta a todas las ramas del sistema inmunológico (inmunidad celular, humoral e innata). Los cambios significativos incluyen atrofia del timo, reducción en la cantidad de linfocitos, función alterada de las células B y T, cambios en las citoquinas, la secreción del factor de crecimiento, cambios en la producción de anticuerpos y la respuesta de estos.

A los 75 años, el timo no es más que tejido graso cicatricial. Es responsable del desarrollo de los linfocitos T en la infancia que durará toda la vida, el número total de linfocitos T no disminuye significativamente con la edad, pero las poblaciones del subconjunto de linfocitos T cambian.

Los efectos acumulativos del envejecimiento en la función de las células T colaboradoras son más pronunciados, afecta tanto a la inmunidad celular como a la humoral. Los defectos dados por células T, aumentan el riesgo de infecciones por microorganismos intracelulares como *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp.*(41). También se pueden desarrollar infecciones latentes, como *Mycobacterium tuberculosis* y virus de la *Varicela zoster*.

Aunque el número de células B no es significativamente afectado por el envejecimiento, la capacidad de las células B para responder a los antígenos está limitada. Bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* se asocian con una respuesta reducida de las células B a inmunizaciones y disminución de la producción de anticuerpos (24).

4.3. Farmacocinética.

Los cambios fisiológicos que ocurren con el envejecimiento afectan los parámetros farmacocinéticos de muchos medicamentos, incluidos los antimicrobianos. La magnitud de estas alteraciones puede variar mucho entre individuos(39). En el cuadro 6, se describen los cambios en la farmacocinética asociados al envejecimiento(42).

4.3.1. Absorción.

Se dan cambios relacionados con la edad que disminuyen la secreción de ácido gástrico. Las células parietales de la mucosa gástrica disfuncionan, secretando menos ácido, lo que produce hipoclorhidria o aclorhidria. Los antimicrobianos, como itraconazol, ketoconazol, sulfonamidas, dapsona, pirimetamina y atazanavir, presentan una absorción reducida en este entorno. También es posible una mayor absorción de antibióticos lábiles a los ácidos, como eritromicina o penicilina, lo que da como resultado concentraciones más altas de lo esperado y posibles efectos adversos(39).

4.3.2. Distribución.

La proporción de tejido adiposo en relación con el peso corporal total aumenta entre un 18% a un 33% en los hombres adultos mayores y un 33% y un 48% en las mujeres de edad avanzada. En esta población, el agua corporal total intracelular como extracelular, puede disminuir hasta en un 15%. Estos cambios afectan el volumen de distribución y la vida media de los correspondientes antimicrobianos liposolubles e hidrosolubles. El gasto cardíaco disminuye aproximadamente un 1% anual después de los 30 años, generalmente, el flujo sanguíneo se mantiene en niveles casi normales para el músculo esquelético, las arterias coronarias y cerebrales, pero se ve afectada la irrigación a hígado, riñones, y tracto gastrointestinal. Esto explica que al dar un medicamento que tiene metabolismo hepático, tendrá una tasa de eliminación mucho más lenta.

De igual forma la disminución de flujo sanguíneo renal, compromete la eliminación de fármacos que se excretan por medio del riñón, como los aminoglucocidos, betalactámicos, glucopeptidos y daptomicina. También juega un papel importante la disminución en los niveles de proteína plasmática circulante.

Además, el uso simultáneo de un mayor número de medicamentos por parte de personas mayores aumenta el riesgo de que otro medicamento desplace al antimicrobiano de su sitio de unión a proteínas(39).

4.3.3. Metabolismo

Hay pocos estudios que expliquen las alteraciones en el metabolismo de la población longeva. Se piensa que el metabolismo se ve reducido, como respuesta de la disminución del flujo hepático, y por consiguiente del metabolismo de fase 1, los sustratos de citocromo p450, como los macrólidos, antifúngicos azoles, antiretrovirales, pueden presentar una vida más prolongada en estos pacientes(39).

4.3.4. Eliminación renal

Los parámetros de la función renal, como la tasa de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y el aclaramiento de creatinina, a la edad de 20 años, disminuyen de un tercio, a la mitad a los 90 años. La creatinina es un producto de la degradación muscular y, por lo general, es más baja en las personas mayores, debido a la disminución de la masa muscular. Por lo tanto, los niveles normales de creatinina sérica en personas de edad avanzada tienen el potencial de ser engañosos.

Los ajustes de dosis, como reducirlas o aumentar el intervalo de dosificación, deben considerarse para las personas de edad avanzada cuando se prescriben antimicrobianos que se eliminan por vía renal(39).

Cuadro 6. Cambios en parámetros farmacocinéticos asociados al envejecimiento y efectos potenciales en dosificación de los antimicrobianos(42)*.

	Cambios fisiológicos	Implicaciones clínicas potenciales
Absorción	Incremento en el ph gástrico	Disminución de absorción de drogas, dependientes del ph. Incremento de absorción de drogas, lábiles al acido.
	Disminución de superficie de absorción	Disminución de absorción
	Disminución de flujo sanguíneo esplácnico	Disminución de absorción
	Disminución de motilidad gastrointestinal	Disminución de superficie de absorción
Distribución	Incremento en composición grasa corporal	Incrementa vida media de los fármacos lipofílicos
	Disminución del agua corporal total	Incrementa concentración de los fármacos hidrofílicos
	Disminución de albúmina sérica	Incrementa concentración libre de fármacos acidofílicos.
Metabolismo	Disminución de flujo sanguíneo hepático	Disminución de metabolismo de primer paso
	Disminución fase 1 citocromo P450	Incremento de vida media de las drogas sometidas a metabolismo de primer paso
Eliminación	Disminución de flujo sanguíneo renal y tasa de filtración glomerular.	Incremento de vida media de eliminación renal de las drogas.

*Tomado y modificado de: Ashley R. Herring, PharmD, "Principles of Antimicrobial Use in Older Adults", Clin Geriatr Med 23 (2007) 481–497.

4.4. Farmacodinamia

4.4.1. Reacciones adversas

Los antimicrobianos se consideran entre las clases de fármacos que confieren un alto riesgo de reacciones adversas. Uno de los factores más importantes sigue siendo la ausencia de ajuste de dosis de fármacos en pacientes con insuficiencia renal(43).

En el caso específico de las fluoroquinolonas los pacientes las toleran bien en la mayoría de las ocasiones. La FDA ha colocado una advertencia sobre el uso de fluoroquinolonas, indicando que los adultos mayores tienen un riesgo elevado de sufrir efectos secundarios graves, como ruptura de tendones, delirium, neuropatía periférica, alteraciones del azúcar en sangre y disección aortica(43).

Aunque la incidencia es rara, se han notificado casos de torsades de pointes en varios pacientes de edad avanzada después del tratamiento con fluoroquinolonas. Los factores predisponentes incluyen hipopotasemia, hipomagnesemia, antecedente de cardiopatía, agentes concomitantes que prolongan el intervalo QT e insuficiencia renal(39).

Todo esto permite concluir que hay muchos factores en juego a la hora de prescribir un medicamento a un paciente, contribuyendo a aumentar el riesgo de efectos adversos. Los pacientes tienen cambios en su fisiología, por tanto, cambios también en la farmacocinética. Por lo que la dosis más apropiada en una persona adulta mayor no será en muchas ocasiones la misma utilizada para otro grupo etario (32).

Al tener este riesgo potencial aumentado de reacciones adversas, es mandatorio revisar en cada consulta la lista de medicamentos que utiliza el paciente, para evaluar las interacciones medicamentosas. A pesar de estas revisiones, dada la omisión de información por parte del paciente, aún si se deben tomar todas las precauciones, puede ser inevitable que se dé una reacción adversa(39).

CAPÍTULO V. PROA

5. Asamblea Mundial 2015

La resistencia a los antimicrobianos ha comenzado a recibir atención política internacional, tras el lanzamiento en 2015 del Plan de acción mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la resistencia a los antimicrobianos. Esto fue apoyado por los Estados miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en una resolución adoptada en setiembre de 2015, que subraya el compromiso político de todos los países de las Américas para desarrollar e implementar sus respectivos planes de acción nacionales contra la resistencia a los antimicrobianos.

Estos planes se estructuran en torno a los cinco objetivos estratégicos para la contención de la resistencia a los antimicrobianos establecidos en el Plan de acción mundial:

1. Educación y sensibilización.
2. Vigilancia e investigación.
3. Prevención y control de infecciones.
4. Uso apropiado de antimicrobianos e investigación.
5. Desarrollo de políticas económicas para la inversión sostenible.

Desde la adopción del Plan de acción mundial, los países han avanzado en políticas, medidas e intervenciones para asegurar el diseño e implementación efectivos de sus planes de acción, de acuerdo con el plan de acción regional y el enfoque de “Una sola salud” para contener la resistencia a los antimicrobianos(27).

5.1.1. SHEA/IDSA

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA por sus siglas en inglés) es una comunidad de más de 12.000 médicos, científicos y expertos en salud pública que se especializan en enfermedades infecciosas. Su propósito es mejorar la salud de las personas, las comunidades y la sociedad mediante la promoción de la excelencia en la atención al paciente, la educación, la investigación, la salud pública y la prevención de enfermedades infecciosas (44).

La Sociedad de atención en salud y epidemiología de América (SHEA, por sus siglas en inglés) es una sociedad profesional que representa a más de 2000 médicos y otros profesionales de la salud de todo el mundo que poseen experiencia y pasión por la epidemiología, la atención médica, la prevención de infecciones y la administración de antimicrobianos. El trabajo de esta entidad consiste en la mejora de la salud pública mediante el establecimiento de medidas de prevención de infecciones y el apoyo a la administración de antibióticos entre los proveedores de atención médica, los hospitales y los sistemas de salud(45).

Es sorprendente que en el siglo XXI se encuentren aún infecciones bacterianas para las cuales no se tiene tratamiento. Esto ha motivado a buscar un enfoque multifacético para prevenir, detectar y controlar la aparición de organismos resistentes a los antimicrobianos. Esto incluye asegurar la disponibilidad de agentes terapéuticos adecuados y apropiados, la posibilidad de llegar al

diagnóstico de una forma rápida y confiable, para detectar patógenos específicos y su susceptibilidad antimicrobiana, acompañada de la promoción de una sólida prevención de infecciones, con programas de control y administración apropiada antimicrobianos(46).

Tanto SHEA como IDSA empezaron a trabajar para alcanzar este enfoque multifacético, en 1997 con la publicación de las "Pautas para la prevención de la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales" En 2007, estas sociedades promovieron el concepto de administración de antimicrobianos cuando publicaron "Directrices para el desarrollo de un programa institucional para mejorar la administración de antimicrobianos ", que analiza el desarrollo de equipos multidisciplinarios en entornos de cuidado agudo para vigilar, mejorar el uso de antimicrobianos y garantizar una adecuada atención al paciente(46).

5.1.2. Ministerio de Salud de Costa Rica

Dado el compromiso adquirido por el país en la Asamblea Mundial del 2015, se decide crear **“EL PLAN DE ACCIÓN NACIONAL DE LUCHA CONTRA LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS COSTA RICA 2018-2025”** , cuyo sustento legal es la Ley General de Salud y el Decreto No 40556-S Reglamento del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud , Ley General del Servicio Nacional de Salud Animal 8495, la Ley de Protección Fitosanitario 7664 y el Reglamento a la Ley 26921-MAG. legislación referente a las responsabilidades por parte de las instituciones gubernamentales y la comunidad de forma integrada en los componentes de vigilancia, atención médica y promoción; así como el Derecho a la Salud contemplados en los Tratados Internacionales, la Constitución Política y la Ley General de Salud. (23)

El objetivo general de este plan: es vigilar, contener y controlar de forma integral la resistencia a los antimicrobianos, para garantizar en la medida de lo posible la capacidad de tratar y prevenir enfermedades infecciosas por medio del uso responsable y racional de medicamentos. Que estos sean eficaces, seguros, accesibles y de calidad. Para de esta forma brindar los lineamientos que permitan la contención del impacto de la resistencia a los antimicrobianos, promover la continuación del tratamiento y prevenir las enfermedades infecciosas, con medicamentos seguros y efectivos, preservando la calidad, empleando estos fármacos de forma responsable y al mismo tiempo que se mantengan al alcance de quienes los necesitan(23).

Se basaron en los principales puntos acordados en la Asamblea mundial del 2015, anotan 5 objetivos estratégicos principales(23):

1. Mejorar la concientización y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación, y formación efectivas.
2. Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia.
3. Vigilancia, prevención, control e investigación de las infecciones bajo el concepto de una sola salud.
4. Utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana, animal y vegetal.
5. Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

5.1.3. Caja Costarricense del Seguro Social

Desde el 2018 Costa Rica cuenta con un Plan Nacional de Contención de Resistencia a los Antimicrobianos. Además, desde el 2012 la resistencia a los antimicrobianos es un evento de notificación obligatoria incluido en el Reglamento de Vigilancia de la Salud de Costa Rica(47).

A nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social, la implementación de los PROA, se ha dado de forma secuencial, en el caso del Hospital San Juan de Dios, se tienen ya establecidos los lineamientos de trabajo, por medio de la publicación de la Guía para la implementación de un Programa de Optimización Antimicrobiana (PROA) a nivel hospitalario en el 2018, cuyos objetivos fueron(48):

1. Determinar las actividades básicas que se deben realizar para poner en marcha un programa de optimización de antibióticos.
2. Definir la estructura organizacional básica para la implementación de estos programas.
3. Optimizar la productividad en relación con el consumo de antimicrobianos.

Además para el año 2019, se desarrolla por parte de la unidad de epidemiología del Hospital San Juan de Dios, las guías de manejo de infección de sitio quirúrgico, guía de uso de agentes

antimicrobianos de espectro reducido, y guía de profilaxis antimicrobiana pre quirúrgica, todas estas con previa aprobación para su instauración por parte de la Gerencia médica y el Comité Central de Farmacoterapia(3).

5.1.4. Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología.

Como resultado a la Auditoria ASS-149-2020, relacionada con el estudio de carácter especial sobre el uso de antibióticos y resistencia en la población, Programa de Optimización Microbiana (PROA). Se realizó una convocatoria para llevar a cabo sesiones con los equipos de epidemiología de diferentes centros, con el fin de conocer las estrategias que se han implementado para combatir la resistencia antibiótica y desarrollar una línea de trabajo(49).

El HNGG fue parte de la convocatoria, y está en este proceso de desarrollar lineamientos para regular el uso de antibióticos en su centro.

5.2. ¿Qué es un PROA?

Los programas de optimización de tratamiento antibiótico, se tratan de un conjunto de estrategias y actividades llevadas a cabo para organizar de una mejor forma el tratamiento antimicrobiano en el hospital. La mayor parte de intervenciones que han funcionado bien se han dado en hospitales ya que reúnen las condiciones apropiadas para esto, como lo son la alta necesidad de prescripción de antibióticos, por la alta prevalencia de infecciones, a pesar de que el 90% de los antibióticos se prescribe en la comunidad. Por tanto el desarrollo de estas políticas debe ir dirigido tanto a la comunidad como al sector hospitalario(10).

No se debe dejar de lado que el 80% de la venta de antibióticos se da para tratamiento de animales, para promoción del crecimiento y profilaxis de infecciones, con lo que se da una selección de microorganismos resistentes en los animales que llegan al hombre por contacto directo o a través de la cadena alimentaria(10).

5.2.1. Instauración de los nuevos programas de optimización de antibióticos.

Hasta hace poco, los métodos utilizados para tratar de paliar el incremento en la resistencia antibiótica, consistían en la restricción del uso de antibióticos de más reciente aparición y de mayor coste por parte de las comisiones de administración de antibióticos, el principal indicador utilizado era el gasto. La mayoría de profesionales no estaban conformes con estas medidas ya que pensaban que al paciente se le debía ofrecer el medicamento más nuevo, aunque fuera más costoso, esto generó que estas estrategias no fueran exitosas, ya que se buscaban antibióticos alternativos incrementando las tasas de resistencia(10).

Los programas de optimización de antimicrobianos se logran gracias al trabajo de todo un equipo multidisciplinario, liderados por un Infectólogo, además se debe contar con un farmacéutico y un microbiólogo, es de vital importancia la colaboración del personal de enfermería perteneciente al comité de infecciones, y los médicos de los respectivos servicios encargados de la prescripción de los antibióticos, el equipo debe trabajar con óptima comunicación entre los servicios, para lograr un adecuado control de las infecciones nosocomiales, y sin duda contar con el apoyo explícito de la dirección del centro hospitalario. El equipo debe elaborar las guías locales de antibióticos de acuerdo con la epidemiología de su centro, en concordancia con los miembros del equipo, todo esto acompañado de la elaboración de informes periódicos del trabajo realizado.

Además se debe difundir el programa, institucionalizarlo y evaluarlo de forma periódica para establecer su eficacia.

De la mano con la tecnología se han desarrollado alertas automáticas sobre la interacción entre fármacos, seguimiento en el uso de antibióticos restringidos, duración del tratamiento y horarios más apropiados para su administración, todo esto ha ido evolucionando y mejorando con el desarrollo de sistemas electrónicos de prescripción(10).

5.2.2. Técnicas utilizadas por los programas de optimización del uso de antibióticos.

Existen 2 formas primordiales de implementación de los PROA: la técnica persuasiva, por medio de **feedback**, posterior a prescribir y las estrategias de pre autorización, se explican a continuación(10):

Las estrategias persuasivas: mejoran el uso de los antibióticos, reducen resistencias y el surgimiento de infección por *Clostridium*, son más aceptadas por los clínicos, especialmente si se da el **feedback**. Siempre se deben complementar con educación al personal, eso es clave para el éxito del programa(50).

En cuanto al método post prescripción los dos instrumentos más simples y efectivos son la desescalada y la duración de los tratamientos. Ambos se basan en el principio de que la efectividad de los tratamientos se da mayormente en los primeros días de la terapia y en que extender en algunas ocasiones la terapia, aumenta la tasa de resistencia, la toxicidad y el gasto(50).

La pre autorización: ha mostrado eficacia en los casos en que se trata con infecciones por microorganismos multirresistentes, disminuyendo además los costos, y se ha mostrado mucho mejor que la estrategia persuasiva, a la hora de disminuir la infección por *Clostridium difficile*, sin aumento de eventos adversos en los pacientes. Sin embargo podrían generar un aumento de resistencia en los antimicrobianos alternativos(50).

Los siguientes elementos son un complemento de las principales estrategias activas:

Educación: Es considerado un elemento esencial para algunos programas diseñados para influir en el comportamiento a la hora de prescribir y puede proveer una base de conocimiento que puede mejorar la aceptación de estos programas. Sin embargo la educación por si sola sin incorporarlo de forma activa, no ha demostrado tener un verdadero impacto(50).

Implementación de guías clínicas: El desarrollo multidisciplinario de guías basadas en evidencia incorporan microbiología local y patrones de resistencia, pueden mejorar su uso. Pueden facilitar la educación y el **feedback** en el uso de los antimicrobianos, mejorando el pronóstico del paciente(50).

Terapia combinada: no hay evidencia suficiente para recomendar terapia combinada de rutina, y que esto evite el surgimiento de mayor resistencia. En algunos casos se debe administrar a pacientes resistentes a múltiples drogas, para ampliar el espectro de cobertura(50).

Desescalamiento de la cobertura: consiste en la sustitución de antibióticos con una buena cobertura empírica por alternativas basadas en la prueba de sensibilidad antibiótica, teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente (10), cuando se brinda cobertura empírica, es de vital

importancia, desescalonar al tener el resultado de los cultivos, de esta manera se disminuye la exposición innecesaria al antimicrobiano, y se reducen costos(50).

Optimización de la dosis: optimizar la dosis, individualizando al paciente, el microorganismo, el sitio de infección, la farmacodinámia, la farmacocinética, las características de la droga, es parte muy importante de los programas de optimización de antimicrobianos(50).

Traslape de parenteral a oral: esto podría disminuir estancia hospitalaria, riesgo de infecciones nosocomiales, disminución en costos, se deben desarrollar guías que permitan su implementación a nivel institucional(50).

Echar mano de la tecnología, implementando sistemas de vigilancia electrónicos, que permiten por medio de un sistema en la computadora, seguir los patrones de resistencia a los antimicrobianos e identificar las infecciones nosocomiales y eventos farmacológicos adversos podrían ser de muchísima utilidad a la hora de poner en marcha los programas de optimización(50).

5.2.3. Requisitos

Elementos claves en los programas de optimización de uso de antimicrobianos(4):

1. Compromiso de la dirección del centro
2. Soporte Clave: Infectología, servicio de epidemiología, jefes de departamento, el comité de farmacia, enfermería.
3. Compromiso del equipo: se debe contar con un coordinador, y personal que tenga la disposición de laborar en el programa.
4. Auditoría: implementar intervenciones, como auditorias prospectivas.
5. Reportes: se deben realizar informes de forma periódica, sobre el uso de antibióticos en pacientes hospitalizados, alcances del programa, medición de indicadores.
6. Educación: se debe dar educación constante al equipo que conforma el PROA y al personal en general.

5.2.4. Beneficios

En general los beneficios de los programas de optimización de tratamiento antibiótico se pueden citar puntualmente(51):

- Reducción marcada en el uso de antibióticos, que conlleva disminución en los costos económicos.
- Disminución en la mortalidad
- Reducción en la tasa de infecciones por *Clostridium difficile*
- Disminución en el tiempo de estancia hospitalaria
- Disminución en la resistencia bacteriana
- Disminución en la aparición de efectos adversos.

5.2.5. Indicadores

5.2.5.1. Seguimiento de los resultados

Junto con el desarrollo de estrategias locales para optimizar la administración de antibióticos, se deben establecer métodos para poder medir los resultados y de esta forma, determinar el impacto de estas intervenciones, en cuanto a control de resistencia y disminución de costos. Los sistemas de atención de la salud deben invertir en sistemas de datos que permitan la evaluación de la administración de antimicrobianos como una medida rutinaria de mejora de la calidad.

Al hablar de estas medidas, se hace referencia a los siguientes; el objetivo de este proceso, la medida de este, los objetivos de los resultados, y la medición de los resultados.

El objetivo del proceso será cambiar el uso de antimicrobianos específicos, la medida del proceso relacionada con este objetivo determinará el grado en que esta intervención va a cambiar el uso de este medicamento, y se complete con éxito.

El objetivo del resultado deseado será la reducción de la resistencia, por las modificaciones realizadas en la cobertura antibiótica.

Las medidas de los resultados se definen como, el grado en que se logran estos, lo que generan los mismos, por ejemplo disminución de reacciones adversas, como menor cantidad de casos de diarrea por *Clostridium difficile*(10).

5.2.5.2. Indicadores de calidad en la política de antibióticos.

Para medir el grado de alcance de los objetivos y valorar oportunidades de mejora, se deben medir indicadores, que pueden ser de proceso o resultado(10).

5.2.5.3. Indicadores de calidad de prescripción antibiótica (de proceso)

Es de suma importancia medir el adecuado uso del antibiótico. Para esto se han diseñado diferentes indicadores de calidad que se centran en; la adecuación de las guías disponibles a nivel local, a la toma de muestras para cultivo antes del inicio de la cobertura antibiótica, a la reducción en el espectro antibacteriano una vez se dispone de los resultados de los cultivos, al paso de la vía oral y a la duración del tratamiento(10).

5.2.5.4. Indicadores de consumo. (de resultado)

Normalmente la forma de medir la cantidad de medicamento utilizado en los centros hospitalarios es por medio de datos agregados, con la cantidad global de antibióticos comprados, dispensados o administrados en un lugar en cierto periodo, la unidad más empleada en la actualidad para medir el consumo de medicamentos es la DDD (dosis diaria definida), se define por la OMS como dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos. No es útil para poblaciones especiales, como niños, o pacientes con enfermedad renal crónica(52).

5.2.5.5. Otros indicadores de resultados

Es necesario complementar los indicadores de consumo con otros indicadores de resultado. Se han propuesto las tasas de Infección por *Clostridium difficile* en las que la adecuación de tratamiento antibiótico suele tener un impacto evidente tanto en la estancia hospitalaria como en los reingresos a 30 días, además la mortalidad hospitalaria en determinadas entidades como la bacteriemia. Se debe disponer siempre de indicadores de resistencia antibiótica, en los que al tener una causa multifactorial los resultados son discordantes(10).

Es fundamental evaluar indicadores de coste económico, en donde los programas de optimización también han mostrado ser efectivos, ya que se observa una reducción de este. Se recomienda medir los costes basándose en las prescripciones en lugar de en las compras(10).

5.2.6. Implementación de nuevas pruebas diagnósticas para la mejora en los programas de optimización de tratamiento antibiótico.

Las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad motivan una gran parte de las visitas a emergencias, ya sea causadas por patógenos virales o bacterianos. La identificación del patógeno que causa el cuadro es fundamental para la rápida instauración del tratamiento apropiado. Debido a los desafíos a la hora de diferenciar entre patógenos virales y bacterianos, los pacientes con infecciones respiratorias virales suelen ser sub detectadas y sometidos a tratamientos innecesarios(53).

La aplicación de pruebas de diagnóstico molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cuyo método permite detectar el ARN o ADN de los agentes infecciosos, demuestran alta sensibilidad y especificidad, pero son técnicamente desafiantes y consumen mucho tiempo(53).

Los métodos de detección molecular han hecho un diagnóstico rápido de enfermedades respiratorias. Se ha propuesto la combinación del panel molecular en conjunto con la procalcitonina, es un precursor de la calcitonina que se secreta por las células C de la glándula tiroides y las células K de los pulmones. En individuos sanos, la PCT normalmente es indetectable (<0.01 ng/mL) (53).

En conclusión, los estudios indican que los hallazgos respaldan el uso de paneles respiratorios de PCR multiplex rápida junto con la prueba de procalcitonina para el diagnóstico temprano de la infección viral respiratoria y para informar la optimización del uso de antibióticos en pacientes adultos mayores que se presentan al servicio de urgencias con una enfermedad respiratoria aguda grave. Dado que el costo por prueba sigue siendo alto, las instituciones deben desarrollar un protocolo para evitar pruebas indiscriminadas con PCR multiplex y proporcionar retroalimentación proactiva en tiempo real a los médicos tratantes para la administración de antimicrobianos(53).

La infección en torrente sanguíneo es una afección clínica grave que puede provocar sepsis, lo que aumenta la carga de morbilidad y mortalidad. En estos casos el profesional se enfrenta a la paradoja de, si se inicia cobertura empírica, se puede aumentar la resistencia antibiótica ya existente con la consecuente exposición a mayores efectos adversos, contra la urgencia de iniciar la cobertura antibiótica debido a que el retraso en la administración de una terapia antibiótica adecuada también se ha asociado con un aumento de la mortalidad hospitalaria. El desafío para los médicos que tratan

pacientes con bacteriemias, es elegir la cobertura antibiótica adecuada, basándose en el conocimiento epidemiológico local, evitando el uso inapropiado de antibióticos de amplio espectro. En este sentido, los resultados de las pruebas microbiológicas juegan un papel fundamental en la optimización de las terapias(54).

Se encuentran disponibles comercialmente varios **kits** de diagnóstico molecular capaces de detectar diferentes mecanismos de resistencia. En este sentido, la elección del ensayo molecular más apropiado para un flujo de trabajo de diagnóstico rápido a partir de hemocultivos debe considerar la organización del laboratorio, así como la epidemiología local de los mecanismos de resistencia(54).

La espectrometría de masas por tiempo de vuelo de ionización / desorción láser asistida por matriz (EM MALDI-TOF), empezó a utilizarse en los laboratorios para aplicaciones rutinarias. Esta técnica de ionización suave permitió el análisis de proteínas de elevado peso molecular y a la vez facilitó el análisis de mezclas, ya que mediante esta técnica, los componentes de una mezcla compleja se ionizan, sin sufrir apenas fragmentaciones, es ampliamente utilizada para el análisis y la cuantificación de proteínas, péptidos, toxinas, ácidos nucleicos y otros compuestos(55).

Durante el análisis de hemocultivos, es usual encontrar infecciones polimicrobianas. En estos casos, la tecnología MALDI-TOF generalmente identifica la bacteria más abundante, aunque se ha visto que si se observan manualmente los espectros y el listado de diferentes identificaciones con valores de fiabilidad más bajos, es posible identificar más de un microorganismo. Otra de las desventajas de esta tecnología es la incapacidad actual de detectar resistencias a los antibióticos, salvo las excepciones antes mencionadas(55).

5.2.7. Alcances de la implementación del PROA

El Plan de Acción Nacional estadounidense hizo hincapié en los programas de administración de antimicrobianos, la vigilancia, la mejora de las pruebas de diagnóstico, los nuevos enfoques de tratamiento y la colaboración internacional, gracias a esto se han logrado algunos avances. Jernigan y sus colegas realizaron un estudio entre el 2012-2017(56)(57).

Ellos informaron los resultados de una encuesta que involucró organismos multirresistentes en 890 hospitales, que representan más del 20% de las hospitalizaciones en los Estados Unidos, en el período de 2012 a 2017.

La mala noticia, que no sorprende, es que las infecciones por organismos resistentes a los antimicrobianos continúan representando una carga considerable para los pacientes en el sistema de atención médica de EE. UU., como en otras partes del mundo, sin embargo, la buena noticia es que la incidencia de varios patógenos resistentes a múltiples drogas ha disminuido; para ser específicos, la incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), enterococo resistente a vancomicina (VRE), especies de acinetobacterias resistentes a carbapenémicos y resistentes a múltiples drogas, y también las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* han disminuido.

Sin embargo, la disminución en la incidencia de organismos resistentes a múltiples drogas no ha sido uniforme, dado que la incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) aumentó significativamente durante el mismo período de tiempo. La incidencia de enterobacterias resistentes a carbapenémicos se mantuvo estable, luego de una disminución sustancial entre 2007 y 2012(57).

Ante esto, la pregunta es, ¿Por qué la incidencia de enterobacterias productoras de BLEE sigue creciendo? Jernigan y colegas, sugieren que la efectividad de los esfuerzos de prevención en los entornos de atención de la salud se ha visto compensada por el aumento de las tasas de resistencia a los antimicrobianos en la comunidad(56).

5.2.8. Implementación de programas de optimización de antimicrobianos en población geriátrica.

Los hogares de ancianos o centros de atención a largo plazo, que comprenden tanto los asilos de ancianos (que brindan atención por parte de enfermería) y hogares residenciales (sin cuidados por parte de enfermería, estrictamente), brindan servicios y apoyo a las personas mayores, especialmente a aquellas que son muy frágiles o dependen de otros servicios de atención en su diario vivir. La prevalencia de la prescripción de antimicrobianos en dichos establecimientos varía de país en país y se han informado altas tasas de prescripción de antibióticos, dosis inapropiadas, esquemas prolongados de tratamiento innecesarios, dificultades en la toma de decisiones de iniciar o suspender los antimicrobianos y a la hora de elegir el medicamento (58).

El entorno de las residencias de larga estancia es ideal para el desarrollo y la transmisión de microorganismos con resistencia a múltiples fármacos. La mayoría de los residentes de estos

centros, tienen un historial extenso de exposición a atención médica y muchos tienen dispositivos médicos crónicos, como sondas de alimentación o catéteres urinarios (35).

La implementación exitosa de los programas de optimización de antibióticos es particularmente muy difícil en los centros de cuidado, limitado por varias barreras, incluida la carga de trabajo, los niveles y la composición del personal, disponibilidad de farmacéuticos y la complejidad del diagnóstico de infecciones en pacientes adultos mayores con deterioro cognitivo. Se han realizado intervenciones que fueron dirigidas hacia el personal de enfermería por medio de educación y a los médicos, promoviendo el apego a las guías de manejo(58).

El uso de precauciones de barrera en residencias de larga y mediana estancia donde el estado de colonización a menudo se desconoce, puede ser más factible si se reserva para pacientes considerados de "alto riesgo" (aquellos con catéteres permanentes o úlceras por presión) o durante actividades de alto riesgo en lugar de implementarlas en pacientes ya colonizados con microorganismos multirresistentes, como es usual en las instalaciones de cuidados intensivos(58).

Las recomendaciones incluyen; educación, directrices y mejora de la documentación para reducir estudios innecesarios y la prescripción de antimicrobianos para infecciones comunes, incluidas las infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones de piel y tejidos blandos(58).

Capítulo VI. Recomendaciones

Panel de recomendaciones para instaurar un Programa de Optimización de Tratamiento antibiótico en el HNGG.

Como parte del compromiso que se adquirió por parte del país para regular el uso de los antimicrobianos, y de esta forma disminuir la resistencia, el HNGG ha hecho esfuerzos para instaurar un programa de optimización de tratamiento antibiótico.

A continuación se describirá un panel de recomendaciones, para la instauración de políticas de regulación del uso de antibióticos en dicho centro:

1. Se debe elaborar una lista de antibióticos con restricción de prescripción, siguiendo los lineamientos del comité central de farmacoterapia.
2. Al no contar con médico especialista en Infectología se recomienda como requisito indispensable la autorización de los antibióticos con restricción, por parte de profesionales que la jefatura designe, así como el control diario de todas las prescripciones realizadas de la lista de antibióticos diseñada, ya que ambas mejoran el uso de antibióticos y son un componente central de cualquier programa de administración.
3. Se debe educar al personal médico, de farmacia, enfermería, entre otros así como a los pacientes sobre el tema de resistencia a antimicrobianos y los programas de optimización, por medio de folletos informativos, o charlas.
4. Es necesario el desarrollo de protocolos y guías de práctica clínica locales, ya que los algoritmos específicos del centro pueden ser una forma eficaz de estandarizar las prácticas de prescripción basadas en la epidemiología local.
5. Se recomienda que se desarrollen intervenciones para regular el uso de antibióticos en pacientes con alto riesgo de infección por *Clostridium difficile*.
6. El hospital debe contar con paneles moleculares de pruebas virales rápidas para patógenos respiratorios para reducir el uso de antibióticos inapropiados.
7. Se debe mantener una constante comunicación con el laboratorio, para que las pruebas rápidas se realicen de forma oportuna y expeditas, en conjunto con la toma de cultivos convencionales, cuando el clínico encargado del PROA lo considere pertinente, y de esta forma, la toma de

decisiones se pueda llevar a cabo con mucha más rapidez y basados en resultados microbiológicos.

8. El laboratorio clínico debe desarrollar antibiogramas estratificados, el informe en cascada es un tipo de informe selectivo en el que los resultados de susceptibilidad de los antibióticos secundarios (ya sean más costosos o de espectro más amplio) solo se informan si un organismo es resistente al antibiótico primario dentro de la clase de antibiótico particular, por ejemplo, si el organismo es cefazolina susceptible, no se informaría ceftriaxona.

Capítulo V. Bibliografía

1. Chang YY, Chen HP, Lin CW, Tang JJ, Hsu TY, Weng YC, et al. Implementation and outcomes of an antimicrobial stewardship program: Effectiveness of education. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. 2017;80(6):353–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2016.09.012>
2. Calderón G, Aguilar L. Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. *Rev médica Costa Rica y Centroamérica* [Internet]. 2016;LXXIII(621):757–63. Available from: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/621/art03.pdf>
3. Ramírez M, San H, Dios J De, Chaverri J, Infectología D, De G. Farmacoepidemiología , en la cual participaron , el Dr . Manuel Ramírez , coordinador del. 2019;
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. *US Dep Heal Hum Serv CDC* [Internet]. 2019;40. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>
5. Calbo E, Boix-Palop L, Garau J. Clinical and economic impact of bacterial resistance: An approach to infection control and antimicrobial stewardship solutions. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(6):458–63.
6. Toolkit AWHOP. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. Vol. 1, JAC-Antimicrobial Resistance. 2019.
7. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiologia*. 1996;12(1):9–16.
8. C.lee Ventola M. The Antibiotic resistance crisis. 2014;82(9):277–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/pdf/ptj4004277.pdf>
9. DeBaun MR, Lai C, Sanchez M, Chen MJ, Goodnough LH, Chang A, et al. Antibiotic resistance: still a cause of concern? *OTA Int Open Access J Orthop Trauma*. 2021;4(3S):e104.
10. Mòdol Deltell JM, Álvarez Martins M, Méndez Hernández M, Giménez Pérez M. Antibiotics policy: The arrival of antimicrobial stewardship programmes. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2018;150(11):443–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.038>
11. NICE. Antimicrobial Stewardship - NICE. 2020;(August 2015):25. Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/resources/antimicrobial-stewardship-systems-and-processes-for-effective-antimicrobial-medicine-use-pdf-1837273110469>

12. Agustín J, Quesada A. Actualización Médica Periódica ACTUALIZACIÓN EN FARMACOTERAPIA LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS. 2018;208–17. Available from: www.ampmd.com
13. Chávez-Jacobo V, Ramírez-Díaz M, Silva-Sánchez J, Cervantes C. Resistencia Bacteriana a Quinolonas: Determinantes Codificados en Plásmidos. REB Rev Educ bioquímica. 2015;34(1):4–9.
14. Pérez RMD. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Información Terapéutica del Sist Nac Salud [Internet]. 1998;22(3):57–67. Available from: <http://www.msc.es/fr/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>
15. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. Clin Infect Dis. 2019;69(Suppl 7):S521–8.
16. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;316(11):1193–204.
17. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(8):3026–9.
18. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. Curr Med Res Opin. 2015;31(4):707–21.
19. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents. 2005;25(1):11–25.
20. Dixon RA, Chopra I. Leakage of periplasmic proteins from *Escherichia coli* mediated by polymyxin B nonapeptide. Antimicrob Agents Chemother. 1986;29(5):781–8.
21. Rijal KR, Banjara MR, Dhungel B, Kafle S, Gautam K, Ghimire B, et al. Use of antimicrobials and antimicrobial resistance in Nepal: a nationwide survey Statistical Package for Social Sciences. Sci Rep [Internet]. 2021;(0123456789):1–14. Available from:

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-90812-4>

22. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692–9.
23. Rojas MAVMGRBAMER, Campos EV, Vásquez IA. Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos Costa Rica 2018-2025. *scielo* [Internet]. 2018;3(2):3,4,5. Available from: http://journal.stainkudus.ac.id/index.php/equilibrium/article/view/1268/1127%0Ahttp://publicacoes.cardiol.br/portaI/ijcs/portugues/2018/v3103/pdf/3103009.pdf%0Ahttp://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-75772018000200067&lng=en&tIng=
24. Castillo M cristina M del. artículo de revision Microbioma Humano. *Kasmera* [Internet]. 2018;46(2):7–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.22201.fm.24484865e.2018.61.6.02>
25. Jiménez A, Araya R, Paniagua D, Camacho-Mora Z, Du T, Golding GR, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance of *Clostridium difficile* in a national geriatric hospital in Costa Rica. *J Hosp Infect* [Internet]. 2018;99(4):475–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.027>
26. Busi SB, de Nies L, Habier J, Wampach L, Fritz J V., Heintz-Buschart A, et al. Persistence of birth mode-dependent effects on gut microbiome composition, immune system stimulation and antimicrobial resistance during the first year of life. *ISME Commun* [Internet]. 2021;1(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s43705-021-00003-5>
27. Da Silva JB, Espinal M, Ramón-Pardo P. Antimicrobial resistance: Time for action. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2020;44:1–2.
28. INCIENSA. Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Centro Nacional de Referencia de Bacteriología. Confirmación de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* portadora de carbapenemasa de tipo KPC en cuatro pacientes internados en un hospital nacional de Costa Rica, enero 2016. <https://www.inciensa.sa.cr/actualidad/Alertas.aspx> [Internet]. 2016; Available from: <https://www.inciensa.sa.cr/actualidad/Alertas.aspx>
29. Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Alerta. Primer

- hallazgo de carbapenemasas tipo Metalobetalactamasas New Delhi (MBL- NDM) en Costa Rica. 2014;1–5. Available from: <http://www.inciensa.sa.cr/servicios/boletas/USEC->
30. Guardia HC. Alerta Primer caso autóctono de infección por Acinetobacter portador de carbapenemasa tipo Metalobetalactamasa New Delhi (MBL-NDM) en Costa Rica , setiembre 2014 Resumen. 2014;
 31. Augie BM, McInerney PA, van Zyl RL, Miot J. Educational antimicrobial stewardship programs in medical schools: A scoping review protocol. *JBI Evid Synth.* 2020;18(5):1028–35.
 32. Agnelli G. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):781–3.
 33. Pérez DQ. Antimicrobial resistance: Evolution and current perspectives in the context of the “one health” approach. *Rev Cubana Med Trop.* 2017;69(3):1–17.
 34. Nielsen TB, Brass EP, Gilbert DN, Bartlett JG, Spellberg B. Sustainable Discovery and Development of Antibiotics — Is a Nonprofit Approach the Future? *N Engl J Med.* 2019;381(6):503–5.
 35. Katz MJ, Roghmann MC. Healthcare-associated infections in the elderly: What’s new. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(4):388–93.
 36. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008–2014. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):1–8.
 37. Konomura K, Nagai H, Akazawa M. Economic burden of community-acquired pneumonia among elderly patients: a Japanese perspective. *Pneumonia.* 2017;9(1):1–10.
 38. Noreddin A, El-Khatib W, Haynes V, El-Khatib W. Optimal Dosing Design for Antibiotic Therapy in the Elderly: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Perspective. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2008;3(1):45–52.
 39. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):997–1004.
 40. Heppner HJ, Cornel S, Peter W, Philipp B, Katrin S. Infections in the Elderly. *Crit Care Clin.* 2013;29(3):757–74.

41. Prentice MB. Antimicrobial prescribing. *J Clin Pathol*. 1999;52(12):874–5.
42. Herring AR, Williamson JC. Principles of Antimicrobial Use in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(3):481–97.
43. Pulia MS, Keller SC, Crnich CJ, Jump RLP, Yoshikawa TT, Hopkins J, et al. HHS Public Access. 2021;68(2):244–9.
44. IDSA. IDSA [Internet]. 2021. Available from: <https://www.idsociety.org/about-idsa/about-idsa/>
45. SHEA. SHEA. 2021.
46. Fishman N. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):322–7.
47. Nacional C. Resumen. 2018;
48. Villegas MV, Germán E, Zurita J. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobiano PROA a nivel hospitalario. 2018;
49. Costarricense C, Social DES. Página 1 de 2 “La CAJA es una.” 2020;00:1–2.
50. Dellit TH. Summary of the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin Pract*. 2007;15(4):263–4.
51. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA CREACIÓN DE PROAs EN LAC OPS 2017.
52. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1).
53. Newton JA, Robinson S, Ling CLL, Zimmer L, Kuper K, Trivedi KK. Impact of Procalcitonin Levels Combined with Active Intervention on Antimicrobial Stewardship in a Community Hospital. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(11).
54. Bianco G, Boattini M, Iannaccone M, Sidoti F, Cavallo R, Costa C. Detection of antibiotic

resistance genes from blood cultures: performance assessment and potential impact on antibiotic therapy management. *J Hosp Infect* [Internet]. 2019;102(4):465–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.03.007>

55. Jordana-Lluch E, Martró Català E, Ausina Ruiz V. Mass spectrometry in the clinical microbiology laboratory. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(10):635–44.
56. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SC, et al. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012–2017. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1309–19.
57. Ferric C. Fang, M.D., and Robert T. Schooley MD. Antimicrobial Resistance — The Glass Is Half Full. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1361–3.
58. Nguyen HQ, Tunney MM, Hughes CM. Interventions to Improve Antimicrobial Stewardship for Older People in Care Homes: A Systematic Review. *Drugs and Aging* [Internet]. 2019;36(4):355–69. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00637-0>