

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

IMPACTO DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS (PROA) EN LOS
HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA QUIRÚRGICA EN EL PARTO POR
CESÁREA EN UN HOSPITAL SIN RESTRICCIONES EN EL USO DE ANTIBIÓTICOS

Trabajo final de graduación aplicada a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Ciencias Biomédicas para optar al grado de Máster Profesional en Farmacología y
Gerencia de Medicamentos

JOSE PABLO DIAZ MADRIZ

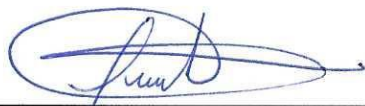
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2021

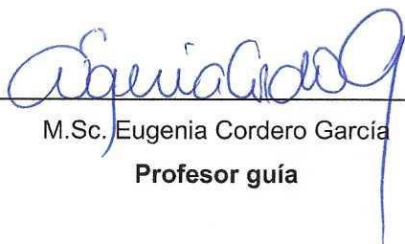
Dedicatoria y agradecimientos

Este trabajo se lo dedico a mi familia, inicialmente a mi esposa, por acompañarme en este proceso y a mi hijo, por ser lo que le faltaba a mi vida para decidir ser mejor que antes. También a mis padres, porque me dieron la oportunidad de recibir educación de primer nivel bajo muchísimos sacrificios y sin ellos yo no estaría donde estoy, y a mi tía Mayela por ser otra persona en la que siempre he podido contar. Finalmente agradecer a mis jefes, mentores y amigos del Hospital Clínica Bíblica.

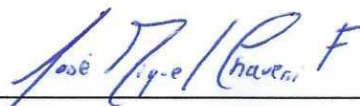
Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ciencias Biomédicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Máster Profesional en Farmacología y Gerencia de Medicamentos.



Dr. Luis Esteban Hernández Soto
Representante del Decano
Sistema de Estudios de Posgrado




M.Sc. Eugenia Cordero García
Profesor guía



M.Sc. José Miguel Chaverri Fernández
Lector



PhD. Randall Loaiza Montoya
Lector



M.Sc. Arlene Loría Gutierrez
Representante de la Directora del
Programa de Posgrado en Ciencias Biomédicas



José Pablo Díaz Madriz
Sustentante

Indice

Dedicatoria y agradecimientos	ii
Hoja de Aprobación	iii
Resumen.....	v
Resumen en otro idioma.....	v
Lista de tablas.....	vi
Lista de ilustraciones y figuras.....	vi
Lista de abreviaturas	vi
Introducción	1
Marco Teórico y Justificación	4
Resistencia a los Antimicrobianos	4
Mecanismos de resistencia a los antibióticos	5
Resistencia a los antimicrobianos en Latinoamérica	8
Mitigación de la resistencia a los antimicrobianos	9
Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA)	11
Planificación de un PROA en un hospital.	12
Cantidad: Consumo de antimicrobianos	13
Calidad: Datos sobre uso de antimicrobianos.....	14
Implementación de un PROA en un hospital.	14
Profilaxis antibiótica en cirugía.....	17
Prescripción de antimicrobianos a nivel privado en Costa Rica	18
Objetivo General y específicos	19
Objetivo general.....	19
Objetivos específicos	19
Metodología	20
Resultados.....	22
Descripción de las estrategias utilizadas para mejorar la prescripción óptima de antibióticos profilácticos para partos por cesárea.	22
Selección óptima de esquema de profilaxis.....	22
Consumo de antimicrobianos	24
Efectos adversos asociados a medicamentos e infecciones de herida quirúrgica	25
Discusión	26
Conclusiones	29
Recomendaciones	30
Bibliografía.....	31
Anexos.....	34
Anexo 1. Actividades realizadas para la planeación e implementación del PROA-HCB asociadas a las propuestas recomendadas por OMS.....	34
Anexo 2. Poster colocado en sala de cirugías HCB: “Profilaxis Antibiótica en Cirugía: El caso del Hospital Clínica Bíblica”	35
Anexo 3. Poster colocado en sala de cirugías HCB: “Recomendaciones para la optimización de la prescripción de antibióticos profilácticos en cirugía”	36

Resumen

Antecedentes: Los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) tienen el potencial de mejorar los resultados de los pacientes, disminuir la resistencia bacteriana, aumentar la seguridad del paciente y disminuir los costos. En un hospital privado sin restricciones en el uso de antibióticos, la mejora en el uso de antibióticos depende principalmente de la retroalimentación retrospectiva o prospectiva y la educación a los médicos prescriptores a través de un PROA (PROA-HCB). El propósito de este estudio fue analizar el impacto del PROA-HCB en la selección adecuada de profilaxis antibiótica en el parto por cesárea, la utilización de ceftriaxona y cefazolina y la seguridad de los pacientes.

Métodos: Análisis retrospectivo de seis meses antes (pre-PROA) y seis meses después (post-PROA) del impacto de la intervención del PROA-HCB en la selección óptima de profilaxis antibiótica (selección, posología, duración) en cesárea, consumo de ceftriaxona y cefazolina en el año de la intervención y reacciones adversas a medicamentos e infecciones del sitio quirúrgico de los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados: El porcentaje de selección óptima de profilaxis antibiótica en el parto por cesárea fue del 0,5% (N = 556) en el período pre-PROA y del 80,1% (N = 662) en el período post-PROA (mejora absoluta del 79,6%, $p < 0,001$). La utilización media de ceftriaxona fue de 274,7 dosis diarias definidas (DDD) / 1.000 días-paciente DDD para el período pre-PROA y 196,4 DDD / 1000 días-paciente para el período post-PROA (disminución del 28,5%; $p = 0,002$). La utilización media de cefazolina fue de 6,4 DDD / 1000 días-paciente para el período pre-PROA y 37,2 DDD / 1000 días-paciente para el período post-PROA (aumento del 581,3%; $p = 0,002$). No se reportaron efectos adversos o infecciones del sitio quirúrgico en los pacientes del estudio.

Conclusión: Las iniciativas del PROA se asociaron con una mejora observada en la selección óptima de profilaxis antibiótica en el parto por cesárea, reducción en la utilización de ceftriaxona, aumento de la utilización de cefazolina y sin provocar efectos negativos para las pacientes.

Resumen en otro idioma

Background: Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) have the potential to improve patient outcomes, decrease bacterial resistance, increase patient safety, and decrease costs. In a private hospital without restrictions on the use of antibiotics, the improvement in antibiotic use depends mainly on retrospective or prospective feedback and education. The purpose of this study was to analyze the impact of the PROA-HCB on the appropriate selection of antibiotic prophylaxis in cesarean delivery, ceftriaxone and cefazolin utilization and patient's safety outcomes.

Methods: Retrospective analyses of six months before (pre-ASP) and six months after (post-ASP) PROA-HCB intervention in the optimal selection of antibiotic prophylaxis (selection, dosage, duration) in cesarean delivery, consumption of ceftriaxone and cefazolin in the year of the intervention, drug adverse reactions and surgical site infections of the patients included in the study.

Results: Percentage of optimal selection of antibiotic prophylaxis in cesarean delivery was 0.5% (N=556) in the pre-ASP period and 80.1% (N=662) in the post-ASP period (79.6% absolute improvement, $p < 0.001$). Mean ceftriaxone utilization was 274.7 defined daily doses (DDD) per 1,000 patient days DDD for the pre-ASP period and 196.4 DDD per 1,000 patient days for the ASP period (28.5% decrease; $p = 0.002$). Mean cefazolin utilization was 6.4 DDD per 1,000 patient days for the pre-ASP period and 37.2 DDD per 1,000 patient days for the ASP period (581.3% increase; $p = 0.002$). No adverse effects or surgical site infections were reported in the study patients.

Conclusion: ASP initiatives were associated with an observed improvement on the optimal selection of antibiotic prophylaxis in cesarean delivery, reduction in ceftriaxone utilization, increase cefazolin utilization and without negative effects for the patients

Lista de tablas

- Tabla I. Clasificación Ambler de betalactamasas de importancia clínica.
- Tabla II. Porcentajes aproximados de resistencia a partir de aislamiento asociado a la atención de la salud (AAAS) n=1423.
- Tabla III. Porcentaje aproximados de resistencia a partir de aislamiento asociado a la comunidad (AAC) n=3556.
- Tabla IV. Actividades realizadas para la planeación e implementación del PROA-HCB asociadas a las propuestas recomendadas por OMS y CDC.
- Tabla V. Características principales del grupo pre-PROA (enero – junio de 2013) y post-PROA (agosto 2015 a enero 2016).

Lista de ilustraciones y figuras

- Figura I. Modelo mejora de la calidad siguiendo el ciclo de mejoramiento continuo. Adaptado de Manual Práctico para PROA OMS.
- Figura II. Porcentaje de selección óptima de esquema de profilaxis antes, durante y después de la implementación del PROA-HCB.
- Figura III. Consumo de ceftriaxona y cefazolina por el método de DDD/1000 días paciente en el año 2015 en el Hospital Clínica Bíblica.

Lista de abreviaturas

- BLEE: Beta lactamasa de espectro reducido.
- CDC: Centros para Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos.
- DDD: Dosis Diarias Definidas.
- DOT: Días de Terapia.
- H: Hospital
- HCB: Hospital Clínica Bíblica.
- MRSA: Staphylococcus aureus meticilino resistente.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PROA: Programas de optimización de antimicrobianos.
- PROA-HCB: Programas de optimización de antimicrobianos del Hospital Clínica Bíblica.
- RAM: Resistencia a los Antimicrobianos.
- SIDP: Sociedad de Farmacéuticos Infectólogos.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, José Pablo Díaz Madriz, con cédula de identidad 113250016, en mi condición de autor del TFG titulado IMPACTO DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTI-MICROBIANOS (PROA) EN LOS HABITOS DE PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTIBIOTICA QUIRURGICA EN EL PARTO POR CESAREA EN UN HOSPITAL SIN RESTRICCIONES EN EL USO DE ANTIBIOTICOS

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Introducción

A pesar de que los antibióticos han sido unos de los medicamentos más exitosos que existen, principalmente por el beneficio ofrecido en el desenlace de múltiples infecciones bacterianas, estos son utilizados muchas veces de manera excesiva e indiscriminada, dando como resultado daños a los pacientes por reacciones adversas, aumento de la resistencia bacteriana y costos innecesarios al sistema de salud, convirtiendo este tema en un asunto de salud pública. (Hulscher, Grol, & van Der Meer, 2010; Davies & Davies, 2010)

En las últimas décadas se ha podido observar que, hasta la mitad de las prescripciones de antimicrobianos, son inapropiadas o innecesarias. ((CDC), 2011; Pichichero, 2002; Shapiro, Hicks, Pavia, & Hersh, 2014) Un claro escenario de la situación actual, se resume en la regla del 30%, donde se indica que: (PAHO.FIU, 2018; CDC, Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019)

- Alrededor del 30% de todos los pacientes hospitalizados en algún momento reciben antibióticos.
- Cerca del 30% de todos los antibióticos prescritos en Estados Unidos en hospitales de cuidado agudo son innecesarios o subóptimos.
- Más del 30% de los antibióticos son prescritos inapropiadamente en la comunidad.
- Hasta 30% de las prescripciones de antibióticos como profilaxis quirúrgicas son inapropiadas.
- Alrededor del 30% del presupuesto de las farmacias de hospital son por uso de antimicrobianos.

Lo anterior indica que el uso de antibióticos por parte de muchos profesionales de la salud ha sido irracional a pesar de los esfuerzos globales por mejorar la eficacia y disminuir el riesgo de efectos adversos. ((CDC), 2011; Pichichero, 2002; Shapiro, Hicks, Pavia, & Hersh, 2014; PAHO.FIU, 2018) Estadísticas han revelado que se presentan efectos adversos en aproximadamente 20% de los pacientes que reciben antibióticos. La mala prescripción expone a los pacientes a un daño prevenible. (CDC, Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019)

La problemática de la aparición progresiva de patógenos multirresistentes, es un reto a nivel mundial, como se refleja en el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), emitido en el 2014 y titulado "Antimicrobial resistance: Global Report on Surveillance 2014", en el cual se indica que la humanidad se está acercando a la era post antibiótica debido al alarmante crecimiento que ha tenido la resistencia bacteriana (Pichichero, 2002; Shapiro, Hicks, Pavia, & Hersh, 2014; (WHO), 2014). Junto con este reporte, los Centros para el Control de Enfermedades (Centers for Disease Control (CDC)) de los Estados Unidos introdujo recomendaciones para combatirla, que incluyen la creación de los Antimicrobial Stewardship Programs, que en español se traduce de múltiples formas, pero para fines de esta investigación se

llamarán: Programas de optimización de antimicrobianos (PROA). (CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013, 2013)

Los PROA se vienen desarrollando desde hace muchos años, con diferentes estrategias y en múltiples países, sin embargo en setiembre del año 2014 el Presidente de Estados Unidos, Barack Obama, emitió una orden ejecutiva en la cual se indicaban cinco estrategias a seguir con el fin de reducir la aparición de resistencia bacteriana y la diseminación de enfermedades infecciosas, dentro de las cuales destaca la necesidad en los hospitales de desarrollar estos programas ((WH), Executive Order -- Combating Antibiotic-Resistant Bacteria, 2014). Este acto marcó un antes y un después en la lucha contra las enfermedades infecciosas de origen bacteriano, pues fue la primera vez que una orden Presidencial se enfocaba en combatir esta problemática en los Estados Unidos. ((WH), whitehouse.gov, 2015) En el año 2019, se publicó una actualización del documento conocido como “The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs”, en el cual se menciona que para el 2018, aproximadamente un 85% de los hospitales de cuidado agudo de Estados Unidos ya contaban con un PROA establecido. (CDC, Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019)

En la gran mayoría de países de Latinoamérica el desarrollo de estas iniciativas se encuentra en un estado de reciente implementación o en etapas de planeación. A pesar de lo anterior es posible identificar esfuerzos en algunos centros de salud de nuestra región, como lo demuestra una encuesta de la Organización Panamericana de la Salud realizada en el 2012, donde se documentó que, desde ese momento, países como Colombia, Brasil y Chile, ya realizaban actividades de PROA, sin embargo, hoy en día no se conoce con certeza el porcentaje de hospitales por país de nuestra región con PROAs establecidos (PAHO.FIU, 2018).

En Costa Rica, de la mano de la guía de la OMS y de la Organización Panamericana de la Salud, el Ministerio de Salud conformó la Comisión Nacional para la Vigilancia, Seguimiento y Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos, la cual está conformada por profesionales de múltiples ramas de la salud. En el 2018 esta comisión realizó la publicación del Plan Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos, el cual incluye dentro de sus objetivos el fortalecimiento y ampliación de los PROAs en nuestro país y está asociado a los siguientes decretos ejecutivos:

- Decreto Ejecutivo 41385-S: Oficialización y Declaratoria de Interés Público y Nacional del “Plan de Acción Nacional de Lucha Contra La Resistencia a Los Antimicrobianos Costa Rica 2018-2025”
- Decreto Ejecutivo 42048-S: Declaratoria de Interés Público y Nacional de la “Campaña de Divulgación del Plan de Acción Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos Costa Rica 2018-2025” y la “Semana de la Prevención del Uso de los Antimicrobianos”

Sumado a la anterior, desde antes de que se conformara la Comisión Nacional, en Costa Rica se han realizado esfuerzos en distintos sectores para mitigar la resistencia a los antimicrobianos, incluyendo el Programa de Optimización de Antimicrobianos del Hospital Clínica Bíblica (PROA-HCB), cuyas acciones serán discutidas en esta investigación.

Marco Teórico y Justificación

Resistencia a los Antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos (RAM), es decir, la habilidad de los distintos microorganismos (bacterias, virus, hongos, parásitos), para defenderse contra medicamentos que han sido diseñados para eliminarlos, se ha convertido en un problema cada vez más común. (CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013, 2013) La RAM está considerada por la OMS como parte de las amenazas para la salud global. Esta situación está a la altura de problemas como la contaminación del aire y el cambio climático. Si no logramos realizar cambios drásticos, las consecuencias podrían ser catastróficas. (PAHO, Cuáles son las 10 principales amenazas a la salud en 2019, 2019)

El impacto de la RAM es bastante amplio, pero resaltan los siguientes aspectos: (CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013, 2013)

- Altas proporciones de resistencia en muchas regiones del mundo para tratamientos comunes contra bacterias que causan infecciones tanto a nivel comunitario como hospitalario.
- La resistencia a los antimicrobianos tiene un efecto negativo en los resultados de la atención de los pacientes así como en los gastos de salud.
- Las opciones de tratamiento son limitadas.
- Existen amplias brechas en el monitoreo de la resistencia a los antimicrobianos.

El incremento de la resistencia a los antimicrobianos se da por la combinación de la exposición de los microorganismos a los antimicrobianos, el desarrollo de mecanismos de resistencia y su propagación. Este proceso se acelera cuando los antimicrobianos están presentes en cantidades y tiempos considerables en el ambiente o en los pacientes. (CDC, Antibiotic Resistance threats in the United States 2019, 2019)

Se debe de destacar que cuando se hace referencia a este tema, se tiende a pensar solamente en el uso hospitalario de estos medicamentos, pero el uso veterinario y la alimentación animal representan un porcentaje elevado de la problemática. (CDC, Antibiotic Resistance threats in the United States 2019, 2019) Cientos de miles toneladas de antimicrobianos se vierten al medio ambiente de los cuales 50% son utilizados en la producción de alimentos y otro porcentaje elevado en la industria veterinaria. (CDC, Antibiotic Resistance threats in the United States 2019, 2019)

En la propagación de la RAM, se debe de tomar en cuenta el contagio paciente a paciente, las infecciones asociadas al cuidado de la salud y un aspecto que toma cada día más relevancia y es el factor ambiental, especialmente en aquellas regiones con acceso limitado a agua limpia, saneamiento deficiente y manejo inapropiado de los desechos. (PAHO, An update on the fight against antimicrobial resistance, 2020)

De todos los microorganismos, los que más frecuentemente causan problemas de resistencia más frecuentemente son las bacterias. Algunos ejemplos de patógenos con crecimiento en su resistencia, según la Organización Mundial de la Salud, son los siguientes (PAHO.FIU, 2018):

Nivel comunitario:

- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a fluoroquinolonas.
- *Salmonella spp.*, resistente a fluoroquinolonas y a cefalosporinas de tercera generación.
- *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina.
- *Streptococcus pneumoniae*, con susceptibilidad reducida a penicilina y macrólidos.
- *Streptococcus pyogenes*, con susceptibilidad reducida a macrólidos.
- *Shigella spp.*, resistente a fluoroquinolonas.
- *Escherichia coli*, resistente a fluoroquinolonas y a cefalosporinas de tercera generación.

Nivel hospitalario:

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a carbapenémicos.
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a carbapenémicos.
- *Enterobacteriaceae*, resistente a carbapenémicos, cefalosporinas de tercera generación y polimixinas.
- *Enterococcus faecium*, resistente a vancomicina.
- *Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina.

Mecanismos de resistencia a los antibióticos

Existen muchas clasificaciones según distintos parámetros, pero una manera útil para clasificar la resistencia inicialmente es en si esta es intrínseca o adquirida. (Munita & Arias, 2016)

- La resistencia intrínseca responde a un proceso natural, donde por alguna característica propia de la bacteria o el antibiótico, no se da la eliminación del microorganismo. Ejemplo de esto es la vancomicina en bacterias gram negativas, donde por las características de este medicamento no logra alcanzar el peptidoglicano y por lo tanto no tiene efecto significativo sobre este grupo de bacterias. (Munita & Arias, 2016)
- La resistencia adquirida puede ser el resultado de mutaciones o por la adquisición de determinantes de resistencia externos en la bacteria. (Munita & Arias, 2016)

Desde el punto de vista evolutivo las bacterias usan dos estrategias mayores para adaptarse el ataque de los antibióticos:

- Mutaciones: (Munita & Arias, 2016)
 - o Modificaciones en la diana del antibiótico.
 - o Disminución en la entrada del antibiótico a la bacteria.
 - o Activación de mecanismos de eflujo.
 - o Cambios globales en vías metabólicas de la bacteria.

- Transferencia horizontal de genes: En este mecanismo de resistencia vemos implicados a los elementos genéticos móviles, entre los que destacan los: plásmidos, transposones y fagos. Esto tiende a ser un problema principalmente en las bacterias gram negativas. Los mecanismos principales de transferencia horizontal son: (Munita & Arias, 2016)
 - o Transformación: Incorporación de ADN bacteriano.
 - o Transducción: Incorporación de fagos.
 - o Conjugación: Método eficiente de transferencia de genes que involucra contacto célula con célula y que es posible que sucede en el tracto gastrointestinal de humanos.

Otra manera práctica de clasificar algunos de los principales mecanismos de resistencia es según la siguiente clasificación:

- Modificaciones de la molécula de antimicrobiano: (Munita & Arias, 2016)
 - o Alteraciones químicas del antibiótico: Es posible encontrar este mecanismo de resistencia en los aminoglicósidos, donde se pueden presentar acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones, las cuales podrían evitar la acción de este grupo de medicamentos sobre *Pseudomonas aeruginosa*. (Munita & Arias, 2016; Peleg & Hooper, 2010)

 - o Destrucción del antibiótico por beta lactamasas: Las betalactamasas hidrolizan el anillo beta lactámico antes que este pueda unirse a la diana terapéutica. En el siguiente cuadro se puede ver los principales tipos según la clasificación AMBLER C. (Munita & Arias, 2016; Peleg & Hooper, 2010)

Tabla I. Clasificación Ambler de betalactamasas de importancia clínica.

Clase Ambler	Tipo de beta lactamasa	Sustratos favoritos	Enzimas representativas	Bacterias frecuentemente asociadas
A	Espectro reducido	Penicilinas, cefalosporinas de espectro reducido	TEM-1, TEM-2, SHV-1	
A	Espectro extendido (BLEE, BLEA, ESBL)	Beta lactámicos de espectro reducido y extendido	SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1	<i>Enterobacterias</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
A	Serin-carbapenemasas	Carbapenémicos	KPC-1, IMI-1, SME-1	
B	Metalo beta lactamasas	Carbapenémicos	VIM-1, IMP-1, NDM-1	<i>Enterobacterias</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>P. Aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i>
C	Cefalosporinasas	Cefalosporinas	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1	Enterobacterias
D	Enzimas de tipo OXA	Penicilinas, oxacilina, carbapenems	OXA (OXA-48**)	<i>Acinetobacter</i> , <i>Enterobacterias</i>

Fuente: Adaptado de varios autores (Munita & Arias, 2016; Peleg & Hooper, 2010; Drawz & Bonomo, 2010; Toussaint & Gallagher, 2015).

- Antimicrobiano no puede llegar a la diana (Munita & Arias, 2016; Peleg & Hooper, 2010)
 - o Permeabilidad reducida (porinas): Se han descrito porinas que en ocasiones afectan uno o varios antibióticos. En la *Pseudomonas aeruginosa* es posible identificar la porina OprD, esta confiere una resistencia selectiva a imipenem, pero no así a meropenem, a pesar de que son antibióticos de la misma familia.
 - o Bombas de eflujo: Similar a las porinas, existen muchas bombas de eflujo con selectividad a ciertos antibióticos. Aportando otro ejemplo asociado a *Pseudomonas aeruginosa*, la bomba de eflujo MexAB–OprM confiere resistencia selectiva a meropenem, pero no así a imipenem.

- Antimicrobiano no puede unirse a la diana (Munita & Arias, 2016) (Peleg & Hooper, 2010)
 - o Modificaciones de la diana: Un ejemplo de este mecanismo de resistencia es la resistencia a la metilina por el *Staphylococcus aureus* (MRSA). En este caso la diana terapéutica son las PBP o proteínas de unión a penicilina, las cuales en el MRSA son codificadas por el gen mecA, dando como resultado la síntesis PBP2' en lugar de PBP2, a la cual la metilina no tiene la capacidad de unirse.

Resistencia a los antimicrobianos en Latinoamérica

En Latinoamérica, la información de prevalencia de resistencia es limitada, sin embargo, existen reportes donde se ha documentado: Aumento de la resistencia de *Escherichia coli* a cefalosporinas de tercera generación (cerca del 60% en muchos hospitales de México) y a fluoroquinolonas (cerca del 60% en muchos hospitales de Colombia, México y Perú). Así como Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación (por ejemplo, hasta de un 75% en Perú) (PAHO.FIU, 2018)

Costa Rica no es la excepción, históricamente el acceso a información de resistencia es limitado, sin embargo, en los últimos años se ha logrado un avance a través del trabajo del Centro Nacional de Referencia de Bacteriología del INCIENSA. Este instituto desarrolló un plan piloto donde logró obtener y difundir, la información de resistencia del año 2018 de aislamientos provenientes tanto de pacientes hospitalizados (Tabla II) como de pacientes de la comunidad (Tabla III), de varios hospitales nacionales. (Jimenez-Pearson, Chaverri-Murillo, Perez-Corrales, Ramirez-Cardoce, & Bolaños-Acuña, 2020)

Tabla II. Porcentajes aproximados de resistencia a partir de aislamiento asociado a la atención de la salud (AAAS) N=1423.

Antibiótico	<i>E. coli</i> sangre n=173	<i>E. coli</i> en orina n=450	<i>K. pneumoniae</i> en sangre n=157	<i>K. pneumoniae</i> en orina n=197	<i>P. aeruginosa</i> en sangre* n=88	<i>S. aureus</i> en sangre n=179
Mecanismo de Resistencia	BLEE 24.9	BLEE 16.7	BLEE 49.0	BLEE 49.2	-	MRSA 51.1
Amikacina	1,2	0,2	0,0	1,5	9,0	-
Ampicilina	64,1	62,2	-	-	-	-
Ampicilina/ Sulbactam	57,2	54,1	52,8	56,4	-	-
Cefalotina	-	57,5	-	52,8	-	-
Cefepima	17,9	9,3	18,4	19,3	10,5	-
Cefotaxima	27,8	18,0	48,4	49,8	-	-
Ceftazidima	21,4	12,4	45,2	45,2	15,0	-
Ciprofloxacina	40,4	34,4	43,9	43,6	11,5	-
Eritromicina	-	-	-	-	-	44,7
Clindamicina	-	-	-	-	-	23,1
Gentamicina	23,1	15,8	35,7	41,1	11,0	-
Imipenem	0,6	0,4	0,6	0,0	17,0	-
Meropenem	0,6	0,0	0,6	2,5	19,0	-
Ácido nalidíxico	-	33,8	-	42,6	-	-
Nitrofurantoína	-	8,7	-	75,0	-	-
Oxacilina	-	-	-	-	-	51,1
Piperacilina/ Tazobactam	7,5	5,7	18,5	26,5	18,5	-
Trimetoprim/ sulfametoxazol	52,6	45,9	46,2	47,7	-	0,0
Vancomicina	-	-	-	-	-	0,0

Fuente: Adaptado de "Informe técnico: Estrategia Vigilancia de laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos de importancia en salud pública, 2018". Tres Ríos, Costa Rica: Inciensa, abril 2020.

Tabla III. Porcentaje aproximados de resistencia a partir de aislamiento asociado a la comunidad (AAC) N=3556.

Antibiótico	<i>E. coli</i> en sangre n=195	<i>E. coli</i> en orina n=2724	<i>K. pneumoniae</i> en sangre n=57	<i>K. pneumoniae</i> en orina n=456	<i>S. aureus</i> en sangre n=124
Resistencia	BLEE 16.4	BLEE 10.3	BLEE 17.6	BLEE 27.1	MRSA 42.7
Amikacina	0,0	0,1	1,8	0,2	-
Ampicilina	58,0	55,5	-	-	-
Ampicilina/ Sulbactam	51,8	48,1	31,5	40,0	-
Cefalotina	-	49,1	-	30,3	-
Cefepima	10,3	5,6	8,8	12,6	-
Cefotaxima	19,0	10,2	17,6	26,1	-
Ceftazidima	12,4	6,9	15,8	22,4	-
Ciprofloxacina	30,8	29,6	17,7	37,0	-
Eritromicina	-	-	-	-	34,4
Clindamicina	-	-	-	-	12,9
Gentamicina	16,9	13,5	10,5	21,9	-
Imipenem	0,0	0,1	1,7	0,2	-
Meropenem	0,0	0,0	1,8	0,0	-
Ácido nalidíxico	-	32,2	-	32,2	-
Nitrofurantoína	-	6,6	-	77,3	-
Oxacilina	-	-	-	-	42,7
Piperacilina/ Tazobactam	3,7	5,2	15,8	13,4	-
Trimetoprim/ sulfametoxazol	42,6	41,9	28,1	35,3	0,0
Vancomicina	-	-	-	-	0,0

Fuente: Adaptado de "Informe técnico: Estrategia Vigilancia de laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos de importancia en salud pública, 2018". Tres Ríos, Costa Rica: Inciensa, abril 2020.

Por las pocas opciones de tratamiento con las que se cuentan hoy en día, la resistencia a los carbapenémicos es otro aspecto relevante de este documento. En este informe se reportó un porcentaje bajo de prevalencia, sin embargo, sí se han detectado en Costa Rica carbapenemasas como: MBL, IMP y VIM. Además de mecanismos de resistencia alternativos y no enzimáticos como impermeabilidad. (Jimenez-Pearson, Chaverri-Murillo, Perez-Corrales, Ramirez-Cardoce, & Bolaños-Acuña, 2020)

Mitigación de la resistencia a los antimicrobianos

Debido al problema de salud global de la RAM, se han diseñado múltiples estrategias para su mitigación, entre estas resaltan las propuestas de los Centros para Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La CDC en el 2013, emitió un reporte con cuatro estrategias que ayudan a prevenir, mitigar o reducir la resistencia bacteriana. Esas estrategias son: (CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013, 2013)

- 1) Prevenir la aparición de infecciones y prevenir la diseminación de las bacterias resistentes.
- 2) Realizar un registro y vigilancia de las distintas bacterias resistentes.
- 3) Promover el desarrollo y la investigación de antibióticos nuevos, así como de tecnologías de diagnóstico más novedosas y eficientes para la identificación de bacterias resistentes.
- 4) Mejorar del uso de los antibióticos por medio de PROA.

La estrategia de prevención tiene como fundamento utilizar buenas prácticas de higiene con el fin de reducir la incidencia en enfermedades infecciosas y por ende el uso de antibióticos. Asimismo, entre sus herramientas está mejorar la prescripción antibiótica, promover la vacunación y el apego a las guías de tratamiento, entre otras. (CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013, 2013)

La segunda estrategia tiene como fundamento la vigilancia de la aparición de bacterias resistentes con el fin de determinar si hay una causa identificable asociada a la aparición de resistencia. Con dicha información los expertos en el campo pueden desarrollar estrategias para controlar y determinar cómo prevenir su propagación. (CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013, 2013)

La tercera estrategia es el desarrollo de antibióticos nuevos y nuevas técnicas de identificación de bacterias resistentes. Esta se fundamenta en el hecho de que ha habido una disminución en las nuevas familias de antibióticos descubiertos y aprobados en los últimos 20 años, con lo que la humanidad tiene recursos limitados para combatir estas bacterias. (CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013, 2013)

La última estrategia se basa en el mejoramiento de la prescripción de antibióticos a nivel hospitalario a través del Programas de Optimización de Antimicrobianos, los cuales consisten en un grupo multidisciplinario de profesionales en salud (idealmente: médico infectólogo, farmacéutico clínico con formación en enfermedades infecciosas, microbiólogo clínico con especialidad en bacteriología y epidemiólogos) que realizan intervenciones coordinadas para mejorar y medir el uso apropiado de antimicrobianos. (Hurst & Bosso, 2013)

En el 2015, la OMS en colaboración con la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) publicó el Plan de Acción Global contra la Resistencia a los Antimicrobianos. Este plan está basado en el enfoque multisectorial, concebido para diseñar y aplicar programas, políticas, leyes e investigaciones en el que múltiples sectores se comunican y colaboran para lograr mejores resultados. (WHO, Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015) Lo anterior es un enfoque apropiado ya que la RAM es un problema que necesita una labor activa en muchos sectores como la salud humana, la salud vegetal, la salud animal y el medio ambiente.

Este plan se desarrolló como una base para que los países interesados en combatir activamente la resistencia a los antimicrobianos pudieran adaptarlo a las características individuales y está conformado por los siguientes objetivos estratégicos: (WHO, Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015)

- Mejorar el conocimiento y la comprensión de la RAM
- Fortalecer el conocimiento a través de la vigilancia e investigación.
- Reducir la incidencia de las infecciones a través de medidas efectivas de higiene y el control y prevención de infecciones.
- Optimizar el uso de antimicrobianos en la salud humana y animal.
- Asegurar la sostenibilidad de la inversión a través de investigación y desarrollo

Las dos organizaciones mencionadas previamente resaltan y dan peso a la optimización del uso de los antimicrobianos a través de los PROA como estrategia fundamental para la mitigación de la RAM (CDC, Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019; OMS, 2020).

Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA)

Los PROA tienen como meta principal, guiar al prescriptor mediante la emisión de normativas y educación en materia antimicrobiana, para que la decisión de usar un antibiótico mejore la respuesta clínica de los pacientes, disminuya la probabilidad de efectos adversos asociados a su uso y contribuir en el control del creciente problema de la resistencia antimicrobiana. (Nussenblatt, Avdic, & Cosgrove, 2013; Dellit, Owens, & McGowan, 2007; Goff D. A., y otros, 2012) Está comprobado que estos programas pueden disminuir la resistencia hacia los antibióticos, disminuir la incidencia de infecciones por *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), así como los costos de internamiento y entre un 10 - 30% de reducción en los costos de medicamentos. Por otro lado, podría incrementar los desenlaces satisfactorios en los pacientes internados. ((WHO), 2014; CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013, 2013; PAHO.FIU, 2018)

Adicionalmente, estos programas tienen como meta la educación continua de todo el personal involucrado con el tratamiento antimicrobiano del paciente; desde médicos, hasta personal de enfermería, farmacia y microbiología. (Dellit, Owens, & McGowan, 2007)

Existen múltiples guías para la implementación y desarrollo de PROAs, sin embargo, una que destaca a nivel internacional por su estructura, flexibilidad y posible adaptación a nivel global es el documento mencionado previamente, conocido como "The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs". (CDC, Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019), este es una actualización de la primera versión la cual fue publicada en el 2014. En este documento se describen componentes estructurales y de procedimiento que están asociados con PROAs exitosos.

Los siete elementos propuestos son los siguientes: (CDC, Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019)

1. **Compromiso del liderazgo del hospital:** Provisión de capital humano, financiero y acceso a tecnología de información.
2. **Liderazgo del Programa:** Recomienda un líder y co-líder, idealmente con un farmacéutico y un médico especialistas en enfermedades infecciosas, responsables del manejo del programa y sus resultados.
3. **Conocimiento del Farmacéutico en antimicrobianos:** Recomienda a un farmacéutico como co-líder del PROA, para ayudar a la implementación y a la optimización del uso de antimicrobianos.
4. **Acciones:** Principalmente asociadas a realizar intervenciones como la auditoría con retroalimentación prospectiva y retrospectiva, pre-autorización y guías clínicas.
5. **Monitoreo:** Monitorear la prescripción de antimicrobianos, su consumo, el impacto de las intervenciones y otros resultados significativos como infecciones por *C. difficile* y patrones de resistencia.
6. **Reportes:** Reportar regularmente información del uso de antibióticos y de patrones de resistencia a los prescriptores, farmacéuticos, enfermeras y liderazgo del hospital.
7. **Educación:** Educación dirigida a prescriptores, farmacéuticos, enfermeras y pacientes a cerca de reacciones adversas a antibióticos, resistencia a los antimicrobianos y prescripción óptima.

Planificación de un PROA en un hospital.

Ante las limitaciones de presupuesto que en ocasiones se presentan en los hospitales de algunas regiones del mundo, incluida Latinoamérica, se deben de adaptar los elementos propuestos en los distintos documentos que están disponibles, pero también escoger aquellos que sean fácilmente alcanzables, los cuales se conocen en inglés como “Low hanging fruit”, haciendo referencia a frutos que crezcan en ramas bajas de un árbol. (Goff D. , y otros, 2012)

La OMS, indica que las intervenciones de optimización se deben poner en práctica iniciando de lo sencillo y factible, aprovechando las estructuras existentes, optimizando el trabajo en equipo e incorporando a los líderes, especialmente a los prescriptores. (OMS, 2020) Además, esta organización establece que existen

tres clases de datos que son útiles para obtener información base y poder así, evaluar las intervenciones de optimización necesarias que son: (OMS, 2020)

- Cantidad: datos de consumo de antimicrobianos
- Calidad: datos sobre uso de antimicrobianos (estudios de prevalencia puntual)
- Auditoría: datos de una auditoría de antibióticos.

Cantidad: Consumo de antimicrobianos

La determinación del consumo de antimicrobianos es un aspecto fundamental dentro de la planeación de un PROA, ya que permite evaluar la cantidad y la calidad del uso de estos medicamentos. Con esta herramienta es posible detectar prácticas de prescripción problemáticas y comparar el uso apropiado entre distintas áreas del hospital, así como con otros centros de salud. (OMS, 2020)

Existen múltiples métodos para determinar el consumo de antimicrobianos a nivel hospitalario, sin embargo, las Dosis Diarias Definidas (DDD) y los Días de Terapia (DOTs) son las dos herramientas más utilizadas y recomendadas en la actualidad (PAHO.FIU, 2018). Los DDD se definen, según la OMS, como el promedio asumido de la dosis de mantenimiento diaria para un medicamento utilizado para su apropiada indicación en un paciente adulto. (WHO, WHO, 2017) Los valores de DDD son establecidos por la OMS y utilizados por los interesados con el fin de calcular los DDD en función de la población del centro, y con ello estandarizar las dosis diarias para realizar una comparación entre los distintos antibióticos, pisos del hospital, distintos hospitales, países e incluso regiones. (WHO, WHO, 2017) Los DOTs a diferencia de los DDD que son basados en una población, son basados a nivel de cada paciente. Este sistema indica la cantidad de días en los cuales un paciente estuvo bajo tratamiento antibiótico. Al comparar ambas estrategias, se pueden encontrar fortalezas y debilidades para ambas metodologías, pero por la sencillez y accesibilidad de los datos necesaria para el cálculo de las DDD, en Latinoamérica es común la utilización de esta estrategia. (PAHO.FIU, 2018)

Para obtener un dato que permita asociar el consumo de antimicrobianos a la población en la que fueron utilizados dentro del hospital, se debe implementar una razón que involucre los DDD oficiales y algún parámetro estadístico que identifique fácilmente la población hospitalizada. La forma más común de obtener estos datos es reflejándolos en forma de DDD/1000 días paciente. (WHO, WHO, 2017)

DDD/1000 días paciente = (Unidades vendidas × mg de Principio Activo por unidad)/(DDD)×1000/(días paciente)

Los resultados obtenidos se pueden utilizar para realizar un seguimiento del comportamiento de consumo de cada antimicrobiano globalmente, dentro de distintas secciones del hospital, así como para realizar comparaciones con otros centros de salud de características similares. (PAHO.FIU, 2018) Los DDD no

son lo mismo que la dosis diaria prescrita, por lo que no representan un esquema de dosificación. Además, cada medicamento tiene su DDD y este puede ser distinto dependiendo de la vía de administración. (WHO, WHO, 2017) Una desventaja de este sistema es que no toma en cuenta la población pediátrica o las condiciones especiales de cada centro de salud, por lo que puede sobre o infra estimar el valor real del consumo de la siguiente forma: en el caso de un hospital cuya población predominante sea la pediátrica o con nefropatías, esta cuantificación no es la ideal para obtener el consumo. (Berrington, 2010) A pesar de lo anterior, en centros donde las condiciones anteriores no sean una limitante, los DDD son una de las herramientas más útiles para cuantificar el uso de los antibióticos y sentar precedentes, objetivos y metas a futuro. (Berrington, 2010)

Calidad: Datos sobre uso de antimicrobianos.

La información de calidad usualmente requiere más recursos que la de los datos de consumo de antimicrobianos, sin embargo, es la que ofrece información más completa lo cual permite detectar con detalle cuales áreas requieren de optimización. (OMS, 2020) Para obtener estos datos se recomiendan los estudios de prevalencia puntual y las auditorías.

En los estudios de prevalencia puntual se obtienen los datos de antibióticos en patologías y pacientes de un centro de salud por un tiempo determinado, usualmente corto (días o semana), con lo cual se tiene acceso a datos específicos como: indicación, posología, vía de administración y duración del tratamiento. (OMS, 2020).

Las auditorías consisten en la recopilación prospectiva o retrospectiva de los datos de prescripción de antibióticos en pacientes hospitalizados, pero se diferencia en que tienden a ser más extensas, detalladas y una vez que los datos son analizados, se da una retroalimentación a los médicos prescriptores, para luego dar seguimiento a la práctica estudiada y determinar si se logró un impacto en el uso de los antimicrobianos en ese aspecto en específico. (OMS, 2020)

Implementación de un PROA en un hospital.

La implementación de PROA en un hospital no es sencilla porque generalmente debe acompañarse de un cambio en el comportamiento del personal que prescribe y ese cambio depende de muchos factores. La basta evidencia de que estos programas funcionan en mitigar la RAM no es suficiente para lograrlo, por lo cual se recomienda tener un abordaje sistemático a través del modelo de mejora continua de la calidad. (OMS, 2020) Este modelo representa un método para involucrar al personal clínico en las actividades del equipo de PROA y tiene como fin establecer objetivos para modificar, adaptar y ejecutar intervenciones adecuadas a las circunstancias locales y a la vez evaluar sus resultados. (OMS, 2020)

Con este modelo se pretende que en el PROA se establezcan objetivos e indicadores que vayan asociados al ciclo del mejoramiento continuo (OMS, 2020):

- Objetivos: Se busca que cumplan con lo establecido por el acrónimo SMART, es decir que sean específicos, medibles, alcanzables, relevantes y sujetos a tiempo.
- Indicadores: Son las medidas cuantitativas que permiten demostrar mejora en los objetivos trazados para el programa.
- Ciclo del mejoramiento continuo: Este ciclo hace referencia al círculo de Deming, sin embargo, el mismo fue adaptado por la OMS para la implementación de PROAs en países de bajos recursos.

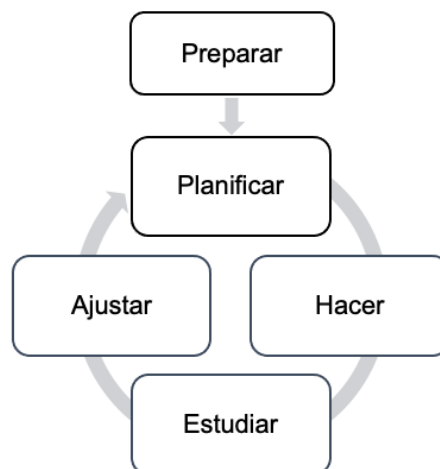


Figura I. Modelo mejora de la calidad siguiendo el ciclo de mejoramiento continuo. Adaptado de Manual Práctico para PROA OMS. (OMS, 2020)

Este modelo cuenta con cuatro etapas cíclicas, antecedidas por una etapa de preparación: (OMS, 2020)

- o Preparación: Se recomienda seleccionar a los posibles líderes del programa, identificar los obstáculos, lograr el compromiso de los líderes administrativos del hospital y conocer sobre de resistencia a los antimicrobianos dentro del hospital.
- o Planificar: Se deben plantear los objetivos SMART (específicos, medibles, alcanzables, relevante y orientadas en el tiempo) y elegir las intervenciones más apropiadas para el sector del hospital donde se planea iniciar las intervenciones, así como las formas de medir los resultados.
- o Hacer: Es la etapa en la que se llevan a cabo las intervenciones de optimización y sus mediciones.
- o Estudiar: Una vez que se llevan a cabo las actividades se analiza y evalúan los resultados.
- o Ajustar: Etapa para hacer los cambios necesarios para alcanzar las metas impuestas o incluso superarlas.

Dependiendo del equipo, tiempo y objetivos, variara el tiempo para el cual se plantean los objetivos, sin embargo, es común que se realicen anualmente, con tiempo para estudio y ajuste cada 3 a 6 meses. (OMS, 2020)

La experiencia en países desarrollados con estos programas ha permitido identificar intervenciones que frecuentemente se pueden realizar para la optimización de antimicrobianos, entre las que se incluyen las siguientes: (OMS, 2020)

1. Intervenciones educativas
 - a. Enseñanza y capacitación de los profesionales prescriptores y otros miembros del equipo clínico.
 - b. Guías de tratamiento de los síndromes infecciosos más comunes dentro del centro de salud.
 - c. Guías de profilaxis quirúrgica para los procedimientos más frecuentemente realizados.
2. Intervenciones de retroalimentación:
 - a. Auditoría a los médicos con retroalimentación prospectiva o retrospectiva por parte de un miembro del PROA.
 - b. Autorevisión de la prescripción de antibióticos a través de la programación automática de las órdenes de antibióticos.
 - c. Evaluación de posibles tratamientos redundante en espectros de tratamiento.
 - d. Des-escalamiento del espectro de cobertura de antibióticos.
 - e. Optimización de dosis.
 - f. Cambio de vía de administración de la vía intravenoso a vía oral en aquellos pacientes donde sea posible.
 - g. Duración del tratamiento.
3. Intervenciones restrictivas:
 - a. Restricción para la prescripción de antibióticos por especialidad.
 - b. Órdenes de suspensión automática de indicaciones específicas.
4. Intervenciones estructurales:
 - a. Pruebas rápidas de laboratorio como método para la optimización de antimicrobianos.
 - b. Monitorización terapéutica de concentraciones de fármacos en sangre.
 - c. Órdenes médicas por computadora que permitan establecer algoritmos para el manejo integral de las infecciones de los pacientes.
 - d. Evaluaciones de la alergia a los antibióticos, para evitar cambios de antibióticos por historia de alergia cuando no sea necesario.

La selección de la estrategia ideal para iniciar dentro de un PROA depende de muchos factores como la conformación del programa como tal, los recursos financieros y de tiempo que tengan los miembros del equipo, el consumo de antimicrobianos determinado en el hospital y las características propias del centro de salud específico. (OMS, 2020)

Para efectos de esta investigación es necesario profundizar en la profilaxis antibiótica en cirugía, así como en la prescripción de antimicrobianos a nivel privado en Costa Rica.

Profilaxis antibiótica en cirugía

El principal objetivo de la profilaxis antibiótica en cirugía es mantener los niveles del medicamento al nivel celular durante el procedimiento y por consiguiente prevenir una infección de herida quirúrgica. (Bratzler, y otros, 2013; Hernandez, 2013) La selección de tratamiento adecuado, ayuda a prevenir el crecimiento de patógenos que causan estas infecciones. Además, en el momento de seleccionar la profilaxis antibiótica más adecuada, es esencial considerar otros factores médicos tales como el procedimiento quirúrgico que se va a llevar a cabo y la zona anatómica que va a ser expuesta durante el procedimiento. (Bratzler, y otros, 2013; Vilar, García, Sandoval, & Castillejos, 2008; Bratzler & Houck, Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project, 2004; (AAOS), 2004)

La profilaxis generalmente está dividida en 3 categorías: 1) profilaxis primaria, 2) profilaxis secundaria, y 3) terapia de erradicación. La profilaxis primaria se refiere a la prevención de la infección inicial mientras que la profilaxis secundaria tiene como objetivo prevenir las infecciones recurrentes. La terapia de erradicación por otra parte se refiere a la eliminación de un microorganismo específico con el fin de prevenir una infección. (Bratzler, y otros, 2013)

Además de seleccionar el agente antimicrobiano más adecuado, siempre es crucial verificar su dosificación, teniendo en cuenta tanto el peso del paciente así como el tiempo de administración profiláctica. (Bratzler, y otros, 2013; Mosquera, Souto, Vale, & García, 2013) Por ejemplo, la administración de algunos antimicrobianos debe ser dentro de los 60 minutos previos a la incisión quirúrgica, pero para otros, tales como fluoroquinolonas o vancomicina, el tiempo de administración debe estar dentro de 120 minutos antes del procedimiento. (Bratzler, y otros, 2013; Mosquera, Souto, Vale, & García, 2013)

De acuerdo con las directrices internacionales reunidas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para la selección del agente antimicrobiano en la profilaxis quirúrgica, la primera elección en pacientes adultos debe ser una cefalosporina de primera, mientras que la vancomicina es reservada para los pacientes con alergia a los beta lactámicos o en aquellos en los que existe la sospecha de colonización por MRSA. (CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013, 2013; Gilbert, Chambers,

Eliopoulos, & Saag, 2016; Koopman, Nix, Erstad, & Demeure, 2007; Dellit, Owens, & McGowan, 2007) Otros aspectos para considerar la selección del antibiótico profiláctico es la epidemiología local y las condiciones en las cuales se llevan a cabo los procedimientos quirúrgicos, ya que estos últimos podrían hacer necesario, ajustar las terapias seleccionadas. (Bratzler, y otros, 2013)

Prescripción de antimicrobianos a nivel privado en Costa Rica

En relación con la prescripción de antimicrobianos, hoy en día a nivel privado, no existe ninguna reglamentación a pesar de la problemática que existe a nivel mundial para controlar el uso indiscriminado. Aunque se han descrito algunas prácticas con antibióticos de amplio espectro contrarias a las recomendaciones de las guías de tratamiento, que coinciden con lo encontrado en la literatura a nivel internacional (Chaverri-Fernández, y otros, 2014).

En una revisión realizada en el año 2013, el departamento de farmacia del Hospital Clínica Bíblica (HCB), encontró que, en un porcentaje elevado de las cesáreas, no se seguían las recomendaciones de la guía de profilaxis antibiótica quirúrgica de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, lo cual fue considerado como un aspecto a trabajar ya que este procedimiento quirúrgico es el más ampliamente practicado en este hospital. Según los hallazgos de esta revisión el principal problema estaba basado en el uso de ceftriaxona como agente profiláctico en lugar del agente de elección y de espectro reducido, que es cefazolina (cefalosporina de primera generación). La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación que cuenta con un amplio espectro de cobertura de bacterias. Ceftriaxona también es considerado de alto impacto epidemiológico, por lo que puede generar mecanismos de resistencia después de su uso en pacientes, ya sea cuando es utilizado de manera correcta o incorrecta (Jacoby, 2009). La ceftriaxona está asociada a la posibilidad de generar mecanismos de resistencia como: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (Dancer, 2008), *Enterobacter* spp con beta lactamasas tipo AmpC (Jacoby, 2009), Enterobacterias con BLEE (Ben-Ami, y otros, 2009; Patel, y otros, 2011; Rodríguez-Baño, y otros, 2010), *Acinetobacter* spp. multirresistente (Lee, y otros, 2004) y *Klebsiella pneumoniae* con carbapenemasas (Hussein, y otros, 2009; Falagas, y otros, 2007; Gasink, Edelstein, Lautenbach, Synnestvedt, & Fishman, 2009).

Por lo anterior, se planteó la necesidad de establecer una Guía Clínica de Profilaxis Antibiótica Quirúrgica en el Parto por Cesárea, como el primer proyecto a ser llevado a cabo por el PROA de este hospital. A través de este trabajo de investigación, se describe y analiza el impacto de la implementación de la guía, para promover la implementación de prácticas similares en otros hospitales con condiciones similares.

Objetivo General y específicos

Objetivo general

Analizar el impacto de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) en los hábitos de prescripción de antibiótico profiláctico en el parto por cesárea en un hospital privado sin restricción en el uso de antibióticos, comparando el antes y después de la implementación de este programa, con el fin de mejorar la prescripción.

Objetivos específicos

- Describir las estrategias implementadas para mejorar la prescripción óptima de antibióticos profilácticos para partos por cesárea.
- Comparar los porcentajes de selección óptima del esquema profiláctico en las cesáreas antes y después de la implementación del Programa de Optimización de Antimicrobianos.
- Medir a través del valor promedio de Dosis Diaria Definida/1000 días paciente, los cambios en el consumo de los antimicrobianos debido al Programa de optimización de Antimicrobianos.
- Identificar efectos indeseables en los pacientes derivados del cambio en los patrones de prescripción.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo de cohorte, en un hospital privado de 78 camas en San José, Costa Rica. Para este estudio se realizó una comparación de la prescripción del esquema antibiótico profiláctico elegido para todas las pacientes sometidas a un parto por cesárea antes y después de la implementación del Programa de Optimización de Antimicrobianos del Hospital Clínica Bíblica (PROA-HCB).

En este trabajo se describen las actividades realizadas por el PROA-HCB para promover el cambio en los patrones de prescripción, tomando como base lo recomendado por la CDC en el documento llamado: “The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs” y el modelo de mejora continua de la calidad propuesto por la Organización Mundial de Salud para la implementación de Programas de Optimización de Antimicrobianos en países de ingresos bajos y medianos. Para la implementación del PROA-HCB fue mayoritariamente utilizado el documento de la CDC, sin embargo, la guía de la OMS concuerda en muchos puntos y permite ejemplificar la adaptación de estas actividades en un país de nuestra región.

Se consideró como prescripción óptima aquella, que cumpla con lo estipulado en la Guía clínica de profilaxis antibiótica para partos por Cesárea del Hospital Clínica Bíblica, la cual fue basada en la Guía de profilaxis quirúrgica de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, tomando en cuenta para la evaluación el cumplimiento de los siguientes 3 criterios: selección de antibiótico, selección de dosis y duración del uso del medicamento. Lo indicado en la guía es la utilización de cefazolina (dosis de 2 gramos) y en caso de alergias a beta lactámicos, utilizar clindamicina (dosis de 900 mg) o una combinación de vancomicina (15 mg/kg) junto a un aminoglicósido (gentamicina 5 mg/kg), todos por vía intravenosa. La duración tomada como óptima fue una dosis antes del procedimiento y no por más de 24 horas después de la cirugía. Esta recomendación es también respalda por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP), basándose en un metaanálisis de 51 estudios aleatorizados controlados. (Bratzler, y otros, 2013).

La aprobación formal del PROA-HCB fue en junio de 2015. Se realizó un preanálisis de datos comparando dos períodos, uno antes de la implementación del programa (pre-PROA: enero – junio de 2013) contra un período de tiempo 6 meses posterior a la implementación de este programa (post-PROA: agosto 2015 a enero 2016). Posteriormente y con el fin de observar los cambios en el tiempo inmediato a la implementación del programa, y para confirmar que la situación no había cambiado desde el 2013, se estudió el cambio entre el mes previo al inicio de la implementación del proyecto, desde mayo 2015 hasta ocho meses después (enero 2016).

Con el fin de establecer el porcentaje de uso óptimo de profilaxis antibiótica en cesáreas, inicialmente se buscaron las pacientes expuestas a este procedimiento quirúrgico. Las fuente de información para la

realización del estudio incluye los registros clínicos electrónicos, los cuales se encuentran en los programas informáticos llamados Gestión de Pacientes Hospitalizados, Sistema de Gestión de Pacientes Hospitalizados y el registro de despachos de la Farmacia del Hospital Clínica Bíblica, de los cuales, a través del sistema de informática se extrajo la siguiente información: fecha de procedimiento, número de orden, médico a cargo, antibiótico utilizado, cantidad de frascos despachados y dosis, duración del tratamiento; se contó también con acceso a los registros clínicos físicos de dichos pacientes.

Una vez que se tuvieron los datos, se tabularon y analizaron los resultados utilizando una prueba de chi cuadrado para determinar diferencias estadísticamente significativas en la prescripción entre los períodos establecidos.

Además del porcentaje de selección óptimo, se utilizó como variable asociada al cambio en los hábitos de prescripción, el consumo de cefazolina y ceftriaxona, al ser los antibióticos más utilizados para este procedimiento. El método seleccionado para esta medición es el de DDDs/1000 días paciente. A través de una t de student se determinó si ocurrió un cambio estadísticamente significativo entre el período pre-PROA y post-PROA y se analizó el consumo de los antimicrobianos seleccionados en el año 2015 para analizar su comportamiento.

Para la identificación de efectos adversos e infecciones de heridas quirúrgicas en los pacientes incluidos en el estudio se hizo una revisión de las bases de datos de Farmacovigilancia del Departamento de Farmacia y del Comité de Prevención de Infecciones del HCB. Estas fuentes de información se consideran como confiables, ya que todos los pacientes sometidos a una cirugía en el hospital son llamados posterior al procedimiento, para consultar su evolución y cualquier incidente es comunicado de manera oportuna.

Para esta investigación se contó con la aprobación del Hospital Clínica Bíblica, y la aprobación del Comité Ético Científico (CEC-583-2019) de la Universidad de Costa Rica. Para evitar la fuga de información se tomaron las siguientes acciones: no se utilizaron los datos personales del paciente para la tabulación de la información, solo se utilizó una computadora con acceso restringido para el manejo de la información y todo el material impreso se mantendrá bajo llave dentro del Hospital Clínica Bíblica.

Esta investigación garantiza que no se violentaron ninguno de los principios bioéticos fundamentales como lo son: la autonomía, la justicia, la beneficencia y la no maleficencia

Resultados

Descripción de las estrategias utilizadas para mejorar la prescripción óptima de antibióticos profilácticos para partos por cesárea.

El PROA-HCB fue aprobado formalmente en junio de 2015, con apoyo de la dirección médica, dirección de enfermería y jefatura de farmacia, después de una serie de investigaciones internas del hospital, que iniciaron en el año 2012, y que evidenciaron la necesidad de implementar acciones para mejorar los patrones de prescripción dentro del hospital.

El PROA-HCB desde su inicio fue integrado por un farmacéutico con entrenamiento adicional en enfermedades infecciosas (director del programa), un médico infectólogo, una microbióloga con especialidad en bacteriología y la enfermera del Comité de Prevención de Infecciones Intrahospitalarias.

La **tabla IV** describe la implementación del PROA del HCB y del proyecto para cambiar los hábitos de prescripción de los médicos en la profilaxis para partos por cesárea.

Selección óptima de esquema de profilaxis

Las características de los dos grupos a investigar dentro de este estudio se encuentran en la **tabla V**.

Tabla V. Características principales del grupo pre-PROA (enero – junio de 2013) y post-PROA (agosto 2015 a enero 2016).

Variables	Pre-PROA:	Post-PROA
Cantidad de procedimientos evaluados	556	662
Edad promedio de pacientes (años)	32.7	31.9
Cantidad de médicos encargados de las pacientes	145	141

El porcentaje de selección óptima de profilaxis antibiótica (selección, dosis, duración) en el parto por cesárea fue del 0,5% (3 pacientes) en el período pre-PROA y del 80,1% (530 pacientes) en el período post-PROA (mejora absoluta del 79,6%, $p < 0,001$)

Tabla IV. Actividades realizadas para la planeación e implementación del PROA-HCB asociadas a las propuestas recomendadas por OMS y CDC.

Actividades*	Paso del modelo mejora continua de la calidad OMS	Componentes estructurales y de procedimiento asociados según CDC
<ul style="list-style-type: none"> • Aprobación del programa por parte del liderazgo del hospital • Integración del equipo de PROA según las recomendaciones internacionales. 	- Preparar	- Compromiso del liderazgo del hospital / - Conocimiento del Farmacéutico en antimicrobianos. / - Liderazgo del Programa.
<ul style="list-style-type: none"> • Con el antecedente detectado en el hospital de alto nivel de prescripción inapropiada de profilaxis antibiótica en partos por cesáreas se decidió: <ul style="list-style-type: none"> - Crear Guía Clínica de profilaxis antibiótica en partos por cesárea. - Realizar auditorías con retroalimentación retrospectiva y prospectiva. - Diseñar métodos complementarios para la educación de los médicos prescriptores. <ul style="list-style-type: none"> • Establecer los objetivos SMART para dar seguimiento a las acciones planteadas, orientados a la prescripción óptima, consumo de ceftriaxona, consumo de cefazolina, cantidad de infecciones de herida quirúrgicas y efectos adversos asociados a los antibióticos utilizados. Ejemplo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Objetivo: Alcanzar una prescripción óptima de un 80% para el parto por cesárea en el HCB entre el año 2015 y el 2016. ○ Indicador: Porcentaje de cumplimiento de guía clínica para partos por cesárea del HCB 	- Planear	- Acciones - Compromiso del liderazgo del hospital
<ul style="list-style-type: none"> • Divulgación por medios electrónicos de la Guía Clínica de profilaxis antibiótica en partos por cesárea. • Educación individualizada a los médicos prescriptores: Inicialmente se dio retroalimentación a 42 médicos ginecólogos, lo cual representó un 63% del total de procedimientos en el período Pre-PROA. 	- Hacer	- Acciones - Educación
<ul style="list-style-type: none"> • Para el monitoreo asociado a este proyecto se hizo uso de indicadores de consumo y calidad. • Los informes del avance del proyecto se compartieron trimestralmente en las sesiones de los Comités de Medicamentos y en el Comité de Prevención de Infecciones intrahospitalarias. 	- Estudiar	- Monitoreo - Reportes
<ul style="list-style-type: none"> • Además de la auditoría prospectiva y retrospectiva, se realizaron afiches que se colocaron en el área de cirugía del hospital para que otros médicos no incluidos dentro del seguimiento prospectivo individualizado tuvieran accesos a la información (Anexo 2 y Anexo 3). • Adicionalmente se realizó la retroalimentación a 10 anestesiólogos, por recomendación de los ginecólogos, ya que en muchas ocasiones ellos son los encargados de prescribir la profilaxis. 	- Ajustar	- Monitoreo - Reportes - Educación

*Ver Anexo 1 para más detalles

Además, en la **figura II** se observa el cambio en el porcentaje de selección óptima en función del tiempo, conforme se fueron implementando las medidas establecidas por el programa (mayo 2015 – enero 2016).

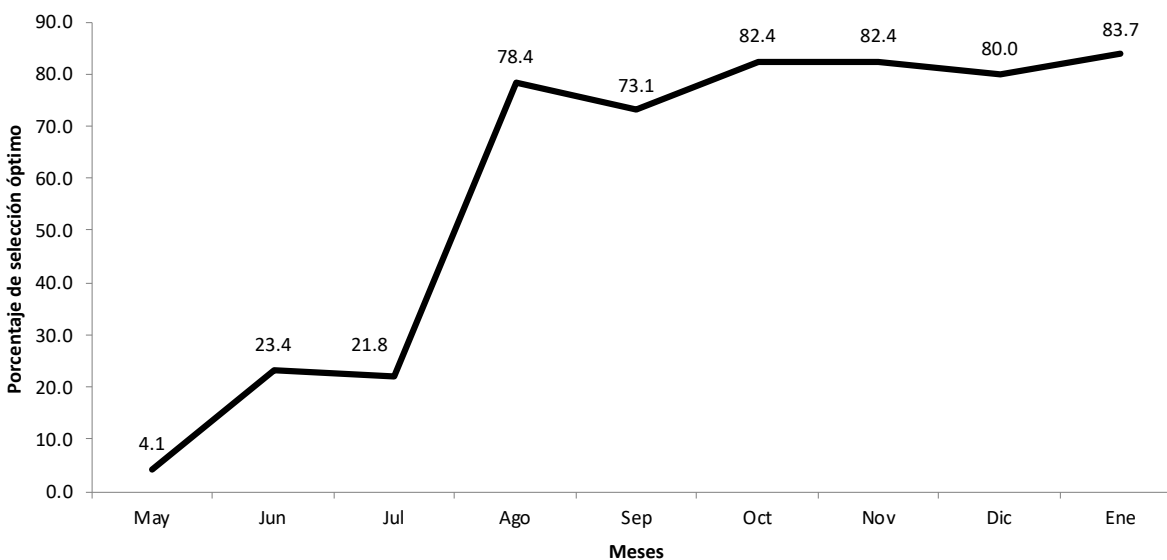


Figura II. Porcentaje de selección óptima de esquema de profilaxis antes, durante y después de la implementación del PROA-HCB.

Consumo de antimicrobianos

Al comparar los patrones de consumo de antimicrobianos, se determinó que la ceftriaxona fue el más usado en el período pre-PROA, en lugar de la cefazolina, que es el recomendado por la guía clínica, y mayormente utilizado post-PROA.

La utilización media de ceftriaxona fue de 274,7 dosis diarias definidas (DDD) por 1000 días de paciente para el período pre-PROA y 196,4 DDD por 1000 días de paciente para el período posterior (disminución del 28,5%; $p = 0.002$). La utilización media de cefazolina fue de 6,4 DDD por 1000 días de paciente para el período pre-PROA y 37,2 DDD por 1000 días de paciente para el período post-PROA (aumento de 581.3%; $p = 0.002$).

En la **figura III**, se muestra gráficamente el comportamiento del consumo de estos dos antimicrobianos durante el año 2015.

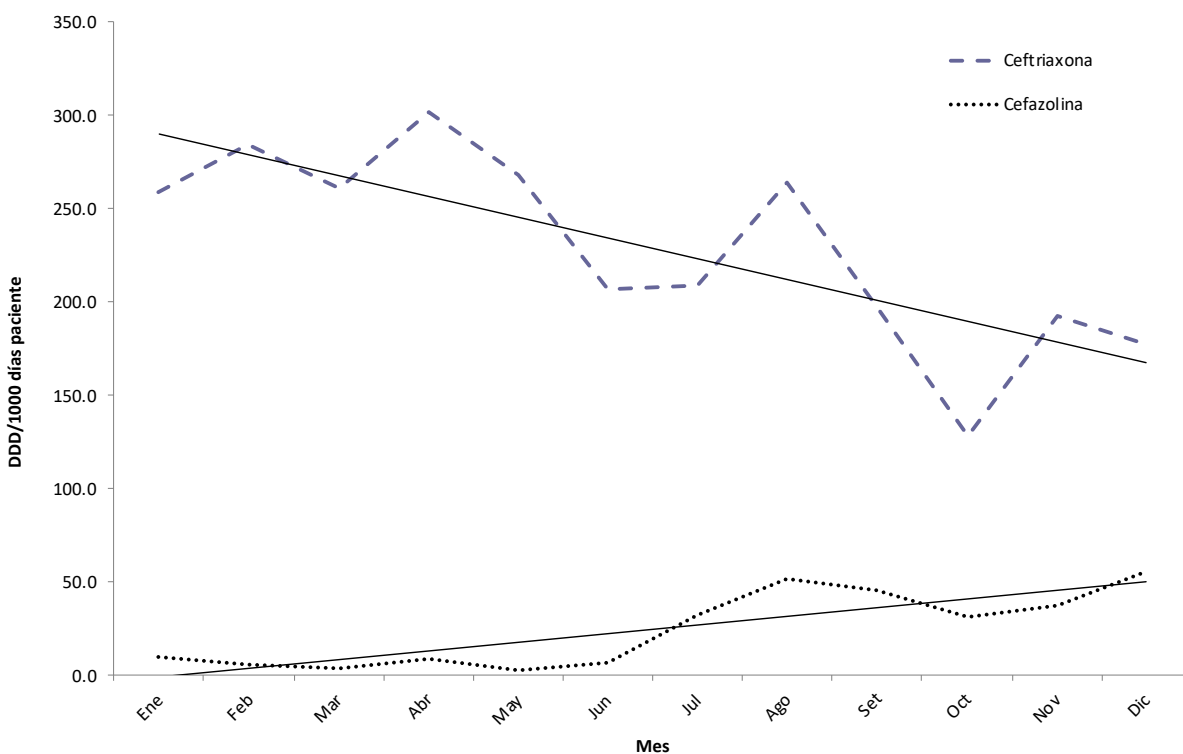


Figura III. Consumo de ceftriaxona y cefazolina por el método de DDD/1000 días paciente en el año 2015 en el Hospital Clínica Bíblica.

Efectos adversos asociados a medicamentos e infecciones de herida quirúrgica

La revisión de las bases de datos de pacientes infectados del Comité de Prevención de Infecciones del Hospital Clínica Bíblica durante los períodos del estudio, no identificó infecciones de herida quirúrgica para este procedimiento en específico. Además, en las bases de datos de Farmacovigilancia tampoco se reportaron efectos adversos asociados al uso de estos medicamentos durante el período de estudio.

Discusión

Debido a las características del HCB y la legislación costarricense, la cual no especifica ninguna restricción o pre-autorización a nivel privado, para la prescripción de antimicrobianos según especialidad médica o grupo de antimicrobiano, se decidió implementar un PROA como una estrategia sistemática para el abordaje de esta situación. El PROA-HCB inició su intervención con la implementación del proyecto de profilaxis en cesárea y según lo descrito en los resultados, se logró un cambio en los hábitos de prescripción, según los objetivos propuestos de cumplimiento de la guía clínica, disminución del consumo de ceftriaxona y aumento en el consumo de cefazolina; con el beneficio adicional de no detectarse un aumento en efectos negativos sobre los pacientes. Lo anterior coincide con los beneficios de los PROAs descritos en múltiples publicaciones a nivel internacional ((WHO), 2014; CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013, 2013; PAHO.FIU, 2018).

Los cambios en los hábitos de prescripción se lograron ajustando el PROA-HCB al modelo de mejora continua de calidad y a las recomendaciones del CDC para la implementación de estos programas. Las herramientas para la intervención realizada fueron la educación, divulgación y realización de auditorías retrospectivas y prospectiva a los prescriptores, tomando como base la Guía Clínica de Profilaxis Quirúrgica en Cesáreas. En la figura II se observa que para el mes de agosto un alto porcentaje de los médicos aceptaron el cambio después de la publicación de la guía y su respectiva comunicación, pero para alcanzar un porcentaje mayor a 80% (meta inicial planteada), fue necesario realizar intervenciones individuales con los médicos resistentes al cambio. Se identificó que a estos les preocupaba exponer a sus pacientes a posibles infecciones de herida quirúrgica con el cambio de esquema. Después de profundizar en la evidencia que muestra disminución de resistencia antimicrobiana y daño colateral, sumado al bajo riesgo al que se expone al paciente y a la aceptación de la mayoría de sus colegas, se logró convencer a una cantidad suficiente de médicos para alcanzar la meta establecida.

La necesidad de realizar ajustes en las estrategias es uno de los pasos principales cuando se sigue el modelo de mejora continua de la calidad. Por ejemplo, inicialmente los esfuerzos se concentraron en los médicos ginecólogos por el procedimiento estudiado, con las sesiones individuales, se identificó la necesidad de hablar con los médicos anestesiólogos, ya que en muchas ocasiones estos eran los encargados de prescribir el antibiótico profiláctico.

La intervención individualizada descrita previamente, es similar a lo que propone el grupo español PIRASOA (Programa integral de prevención y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos), quienes a través de sesiones individualizadas asociadas a un médico y una prescripción reciente, ofrecen educación personalizada sin que medie directamente una intervención durante la prescripción en tiempo real, lo cual evita en gran medida enfrentamientos y conflictos con los prescriptores. (Peñalva, y otros, 2020) Con estas estrategias, el grupo PIRASOA ha

demostrado que es posible lograr disminuciones sostenidas en el tiempo de varios grupos de antibióticos. (Peñalva, y otros, 2020)

El modelo de PROA-HCB también se puede asociar a un término descrito posterior a la implementación de este programa, asociado a lograr cambios en el compartimiento del prescriptor que se conoce en inglés como “Handshake stewardship” (HS). (Hurst, y otros, 2016) En el HS no se cuentan con restricciones o pre-autorizaciones para la prescripción de antimicrobianos, en este se hace una revisión amplia de los antibióticos utilizados y se establece una comunicación constante con los médicos prescriptores con el fin de lograr cambios en el hábito de prescripción basándose en una buena relación interprofesional. (Hurst, y otros, 2016) Al igual que lo observado con los resultados de este proyecto del HCB, el HS ha demostrado ser una estrategia efectiva para la disminución del consumo de antimicrobianos y con evidencia de que sus efectos se mantienen con el paso de los años. (Hurst, y otros, 2016; MacBrayne, y otros, 2020)

Ahora bien, a pesar de que para el proyecto descrito en esta investigación se obtuvieron resultados positivos, es necesario realizar investigaciones adicionales con otras clases de prescripciones y formas de intervenir, para determinar si esta es la estrategia más adecuada para los PROA en países de nuestra región o si estrategias de otro naturaleza, como las restrictivas, podrían tener resultados similares en menos tiempo.

El cambio en el consumo de antimicrobianos, según las DDDs registradas y como se ve en la Figura III, se logró, pasando de ceftriaxona a cefazolina como agente profiláctico de preferencia. A través de los PROAs, cambios similares al logrado en este estudio, han demostrado mejorías en el perfil de resistencia, como se refleja en un meta-análisis publicado en el 2017, donde se redujo la incidencia de bacilos Gram negativos multirresistentes (RR 0,49, IC95%: 0,35-0,68), bacilos Gram negativos con BLEE (RR 0,52; IC95%: 0,27-0,98), MRSA (RR 0,63; IC95%: 0,45-0,88) y *C. difficile*. (RR 0,68; IC95%: 0,53-0,88). (Baur, y otros, 2017) El impacto en HCB de la resistencia, debe determinarse realizando un análisis posterior, estimulando la transición hacia agentes profilácticos de espectro reducido en otros procedimientos quirúrgicos y luego del transcurso de varios años de seguimiento de la sensibilidad de las bacterias que podrían beneficiarse.

A pesar de los buenos resultados de este programa, se debe de considerar que la instauración de PROAs puede ser complicada en países de nuestra región, los retos de la mejora de la calidad en los servicios de salud requieren insumos que no siempre están disponibles como lo son: inversión económica, una cultura de calidad ampliamente adoptada en los hospitales y personal altamente calificado (Zeribi & Marquez, 2005) (OMS, 2020). Parte del éxito que alcanzó el PROA-HCB en las estrategias implementadas para mejorar la prescripción óptima de antibióticos profilácticos para partos por cesárea se debió a seguir el modelo de mejora continua de la calidad, con un énfasis en el apartado de la planeación del programa.

Este aspecto puede ser el que marque la diferencia cuando se intenten replicar estos programas en hospitales de nuestra región por factores como: el compromiso del liderazgo del hospital, la experiencia en programas de calidad y la conformación del equipo de trabajo.

El compromiso del liderazgo del hospital es fundamental, ya que en Latinoamérica los PROA no son ampliamente considerados como programas obligatorios, como sí lo son en países desarrollados como los Estados Unidos. ((WH), Executive Order -- Combating Antibiotic-Resistant Bacteria, 2014) Con respecto a la conformación del equipo, el contar con el farmacéutico clínico dentro de estos programas es una recomendación en común tanto en el documento de la CDC como en la guía de la OMS (documentos base para esta parte del estudio), así como en muchas otras guías internacionales (CDC, Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019; OMS, 2020). En la actualidad, en nuestro país y en Latinoamérica, el tiempo que dedican los farmacéuticos a estas actividades es bajo y además no se cuenta con una estructura de capacitación local y formal para la especialización de los profesionales de farmacia en el manejo clínico de pacientes y tampoco en algo tan específico como lo es el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados, por lo que este aspecto es de los más retadores para la conformación de PROAs interdisciplinarios en nuestra región. (PAHO.FIU, 2018) En el HCB previo a la aprobación formal del programa, se inició la capacitación del farmacéutico clínico, lo cual tuvo cuatro componentes principales: guía por parte del médico infectólogo, certificación en línea de PROA de la Sociedad de Farmacéuticos Infectólogos (SIDP), rotaciones en Estados Unidos con equipos de PROA y estudio individual. De las estrategias anteriores, la ayuda del médico infectólogo (o de un médico con conocimiento elevado en el manejo de infecciones) para capacitar al profesional farmacéutico, es de las opciones más recomendables en nuestra región ante la falta de programas formales y la necesidad de tener experiencia clínica (OMS, 2020; PAHO.FIU, 2018). En relación con el liderazgo del programa, las guías de referencia recomiendan que sea dirigido por el médico infectólogo o por el farmacéutico clínico entrenado (CDC, Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019; OMS, 2020; PAHO.FIU, 2018). En el caso del PROA-HCB, se decidió que el farmacéutico fuera el líder del programa y el médico infectólogo fuera un asesor, ya que en este hospital este último profesional no es un colaborador de tiempo completo, sin embargo, contar con un infectólogo dentro del equipo es un aspecto que puede ayudar a que se logre la confianza de los médicos prescriptores, así como para mantener el apoyo del liderazgo del hospital. (CDC, Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019; OMS, 2020; PAHO.FIU, 2018).

Por último, al considerar que no se reportaron efectos indeseables en los pacientes, como infecciones de herida quirúrgica o efectos adversos a medicamentos, puede considerarse que la cefazolina es una opción apropiada para el manejo profiláctico de la cirugía estudiada, conforme a lo descrito en la guía clínica de Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Bratzler, y otros, 2013) y la Guía Clínica de Profilaxis Antibiótica Quirúrgica en el Parto por Cesárea del HCB.

Conclusiones

- Por medio de esta investigación se pudo evidenciar que es posible realizar un cambio en el hábito de prescripción de los médicos asociados la profilaxis de cesáreas, al seguir las recomendaciones internacionales cuando se implementaron las actividades y seguimiento del PROA HCB.
- A través de la intervención del PROA-HCB se logró pasar de un porcentaje de selección óptima en partos por cesárea de 0,5% a 80% (mejora absoluta del 76,5%, $p < 0,001$).
- Asociado a la intervención del PROA-HCB se observaron tendencias estadísticamente significativas de reducción del uso de ceftriaxona (disminución del 28,5%; $p = 0.002$) y aumento de uso de cefazolina (aumento de 581.3%; $p = 0.002$) a nivel hospitalario.
- No se reportaron efectos indeseables en los pacientes durante la implementación del proyecto.

Recomendaciones

- La implementación de un PROA en un hospital requiere de un alto compromiso y el establecimiento de una cultura de calidad, sin embargo, los requerimientos económicos son bajos y con este trabajo se demuestra que es posible adaptar la metodología y obtener los resultados beneficiosos en términos de RAM en Costa Rica, así como en otros países latinoamericanos, por lo que se recomienda la instauración de estos programas según lo establecido en las distintas guías internacionales.
- Se recomienda continuar estimulando la creación de este tipo de proyectos dentro del HCB, así como en otros centros hospitalarios de nuestra región en busca de optimizar el uso de los antimicrobianos y la consecuente mitigación de la RAM, lo cual puede verificarse a través de estudios de sensibilidad a las bacterias más frecuentemente aisladas.
- Tomando en consideración que el Farmacéutico Clínico especialista en enfermedades infecciosas es una figura muy importante para el correcto desarrollo de estos programas, se recomienda estimular la formación de este tipo de profesionales en nuestra región. Ante la falta de programas formales en nuestro país, se puede hacer uso de programas en línea de PROA para farmacéuticos entre los que se incluyen los de SIDP y el grupo de farmacéuticos de MAD-ID (Making a difference in infectious diseases), con la desventaja que son impartidos en el idioma inglés y que tienen costos asociados. Además, hoy en día es también posible encontrar recursos de estudio de otras organizaciones como lo son el Colegio Americano de Farmacia Clínica (ACCP) y la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital (ASHP). Otro aspecto fundamental que se está dando hoy en día y que puede ser útil para complementar la formación del farmacéutico, es la colaboración de organismos internacionales como la Organización Panamericana de la Salud, la cual en este momento está desarrollando múltiples iniciativas educativas referentes a PROA.

Bibliografía

- WHO. (2017). WHO. Obtenido de WHO DDD: http://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/
- Vilar, D., García, B., Sandoval, S., & Castillejos, A. (enero-marzo de 2008). Infecciones de sitio quirúrgico. De la patogénesis a la prevención. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 28(1).
- Shapiro, D. J., Hicks, L. A., Pavia, A. T., & Hersh, A. L. (2014). Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09. *J Antimicrob Chemother*, 69(1), 234-240.
- Pichichero, M. E. (2002). Dynamics of antibiotic prescribing for children 2002. *JAMA*, 287(23), 3133-3135.
- Nussenblatt, V., Avdic, E., & Cosgrove, S. (2013). What is the Role of Antimicrobial Stewardship in Improving Outcomes of Patients with CAP? *Infect Dis Clin N Am*, 27, 211-228.
- Mosquera, A., Souto, V., Vale, M., & García, R. (2013). Profilaxis antibiótica perioperatoria. *Revista Internacional de Ciencias Podológicas*, 7(2), 109-114.
- Koopman, E., Nix, D., Erstad, B., & Demeure, M. (2007). End-of-procedure cefazolin concentrations after administration for prevention of surgical-site infection. *64(18)*, 1927-1934.
- Hurst, J. M., & Bosso, J. A. (Abril de 2013). Antimicrobial stewardship in the management of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*, 26(2), 184-188.
- Hulscher, M., Grol, R., & van Der Meer, J. (2010). Antibiotic Prescribing in Hospitals: a Social Behavioural Scientific Approach. *Lancet Infect Dis*, 10, 167-175.
- Hernandez, L. (2013). Manual de profilaxis antibiótica en Cirugía. *14*, 127-135.
- Griffith, M., Postelnik, M., & Scheetz, M. (2012). Antimicrobial Stewardship Programs, Methods of Operation and Suggested Outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 10(1), 63-73.
- Goff, D. A., Bauer, K. A., Reed, E. E., Stevenson, K. B., Taylor, J., & West, J. E. (2012). Is the "Low-Hanging Fruit" Worth Picking for Antimicrobial Stewardship Programs? *Clinical Infectious Disease*, 55(4), 587-592.
- Gilbert, D., Chambers, H., Eliopoulos, G., & Saag, M. (2016). The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy
- Dellit, T. H., Owens, R. S., & McGowan, J. E. (2007). Infectious Disease Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*, 44, 159-177.
- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*, 74, 417-433.
- CDC. (2013). Obtenido de Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- Bratzler, D., & Houck, P. (38 de 2004). Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clinical Infectious Diseases*, 1706-1715.
- Bratzler, D., Dellinger, P., Olsen, K., Perl, T., Auwaerter, P., Bolon, M., . . . Weinstein, R. (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-System Pharm*, 70, 195-283.
- Berrington, A. (2010). Antimicrobial Prescribing in Hospitals: Be Careful What You Measure. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65, 163-168.
- (WHO). (Junio de 2014). *World Health Organization*. Recuperado el 15 de Nov de 2016, de Antimicrobial Global Resistance: Global Report on Surveillance: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1
- (WH). (2015). *whitehouse.gov*. Recuperado el 15 de Nov de 2016, de NATIONAL ACTION PLAN FOR COMBATING ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf
- (WH). (2014). *Executive Order -- Combating Antibiotic-Resistant Bacteria*. Recuperado el 15 de Nov de 2016, de whitehouse.gov: <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/executive-order-combating-antibiotic-resistant-bacteria>
- (CDPH). (2016). *The California Antimicrobial Stewardship Program Initiative*. Recuperado el 15 de Nov de 2016, de California Department of Public Health: <http://www.cdph.ca.gov/programs/hai/Pages/AntimicrobialStewardshipProgramInitiative.aspx>
- (CDC), C. f. (2011). Office-related antibiotic prescribing for persons aged ≤14 years — United States, 1993—1994 to 2007—2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 60(34), 1153-1156.

- (AAOS). (2004). *Recommendations for the Use of Intravenous Antibiotic Prophylaxis in Primary Total Joint Arthroplasty*. Recuperado el 15 de Nov de 2016, de American Academy of Orthopaedic Surgeons: http://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/About/Opinion_Statements/advistmt/1027%20Recommendations%20for%20the%20Use%20of%20Intravenous%20Antibiotic%20Prophylaxis%20in%20Primary%20Total%20Joint%20Arthroplasty.pdf
- PAHO.FIU. (2018). *Recommmendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers*. Washington, D.C.: Pan American Health Organization, Florida International University.
- CDC. (2019). *Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*. Obtenido de <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>
- Chaverri-Fernández, J. M., Cordero-García, E., Díaz-Madriz, J. P., Moya-Blanco, M., Vega-Brown, Y., & Zavaleta, E. (2014). Revisión del uso de antibióticos de amplio espectro en el ambiente hospitalario privado en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, 56, 158-162.
- Goff, D., Bauer, K., Reed, E., Stevenson, K., Taylor JJ, & West, J. (2012). Is the "low-hanging fruit" worth picking for antimicrobial stewardship programs? *Clin Infect Dis*.
- Jimenez-Pearson, A., Chaverri-Murillo, J., Perez-Corrales, C., Ramirez-Cardoce, M., & Bolaños-Acuña, H. (2020). *Informe técnico: Estrategia Vigilancia de laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos de importancia en salud pública, 2018*. San José: INCIENSA.
- OMS. (2020). *Programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos. Manual práctico de la OMS*. Ginebra: OMS.
- PAHO. (2019). *Cuáles son las 10 principales amenazas a la salud en 2019*. Obtenido de paho.org: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14916:ten-threats-to-global-health-in-2019&Itemid=135&lang=es
- CDC. (2019). *Antibiotic Resistance threats in the United States 2019*. Atlanta: CDC.
- PAHO. (2020). *An update on the fight against antimicrobial resistance*. Obtenido de PAHO: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/an-update-on-the-fight-against-antimicrobial-resistance>
- WHO. (2015). *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. Geneva: WHO.
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2).
- Peleg, A. Y., & Hooper, D. C. (2010). Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England journal of medicine*, 362(19), 1804-1813.
- Drawz, S. M., & Bonomo, R. A. (2010). Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clinical microbiology reviews*, 23(1), 160-201.
- Toussaint, K. A., & Gallagher, J. C. (2015). β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: from then to now. *Ann Pharmacother*, 49(1), 86-98.
- Hurst, A. L., Child, J., Pearce, K., Palmer, C., Todd, J. K., & Parker, S. K. (2016). Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *Pediatr Infect Dis J*, 35(10), 1004-1110.
- MacBrayne, C. E., Williams, M. C., Levek, C., Child, J., Pearce, K., Birkholz, M., . . . Parker, S. K. (2020). Sustainability of Handshake Stewardship: Extending a Hand Is Effective Years Later. *Clin Infect Dis*, 70(11), 2325-2332.
- Peñalva, G., Fernández-Urrusuno, R., Turmo, J. M., Hernández-Soto, R., Pajares, I., Carrión, L., . . . Domíng. (2020). Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect Dis*, 20(2).
- JCI. (2017). *Estándares para la acreditación de la Joint Commission International para hospitales* (Vol. 6ta edición). Joint Commission International.
- Zeribi, K. A., & Marquez, L. (2005). *Approaches to Healthcare Quality Regulation in Latin America and the Caribbean: Regional Experiences and Challenges*. U.S. Agency for International Development (USAID) by the Quality Assurance Project. Latin America and Caribbean Regional health sector reform initiative.
- Baur, D., Gladstone, B. P., Burkert, F., Carrara, E., Foschi, F., Dobeles, S., & Tacconelli, E. (2017). Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*.

- Hussein, K., Sprecher, H., Mashiach, T., Oren, I., Kassis, I., & Kinkelstein, R. (2009). Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 30(7), 666-671.
- Dancer, S. J. (2008). The effect of antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(2), 246–253.
- Jacoby, G. A. (2009). AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*, 22(1), 161-182.
- Ben-Ami, R., Rodriguez-Baño, J., Arslan, H., Pitout, J., Quentin, C., Calbo, E., . . . Carmeli, Y. (2009). A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*, 49(5), 682-690.
- Patel, N., Harrington, S., Dihmess, A., Woo, B., Masoud, R., Martis, P., . . . Lodise, T. P. (2011). Clinical epidemiology of carbapenem-intermediate or -resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*, 66(7).
- Rodríguez-Baño, J., Picón, E., Gijón, P., Hernandez, J. R., Ruiz, M., Peña, C., . . . C. (2010). Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*, 50(1).
- Lee, S.-O., Kim, N. J., Choi, S.-H., Kim, T. H., Chung, J.-W., Woo, J.-H., . . . Kim, Y. S. (2004). Risk Factors for Acquisition of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: a Case-Control Study. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(1).
- Falagas, M. E., Rafailidis, P. I., Kofteridis, D., Vartzili, S., Chelvatzoglu, F. C., Papaioannou, V., . . . Michalopoulos, A. (2007). Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother* ., 60(5).
- Gasink, L. B., Edelstein, P., Lautenbach, E., Synnestvedt, M., & Fishman, N. (2009). Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 30(12), 1180-1185.

Anexos

Anexo 1. Actividades realizadas para la planeación e implementación del PROA-HCB asociadas a las propuestas recomendadas por OMS.

Preparar:

- Aprobación del programa por parte del liderazgo del hospital.
 - PROAs en nuestra región no son obligatorios.
- Integración del equipo de PROA según las recomendaciones internacionales.
 - Farmacéutico clínico entrenado o especialista en enfermedades infecciosas.
 - Capacitación del farmacéutico clínico:
 - Guía por parte del médico infectólogo
 - Certificación en línea de PROA de la Sociedad de Farmacéuticos Infectólogos (SIDP)
 - Rotaciones en Estados Unidos con equipos de PROA
 - Estudio individual.
 - Liderazgo del programa
 - Infectólogo junto a farmacéutico clínico

Planear:

- Con el antecedente detectado en el hospital de alto nivel de prescripción inapropiada de profilaxis antibiótica en partos por cesáreas se decidió:

Crear Guía Clínica de profilaxis antibiótica en partos por cesárea.

Análisis de las auditorías.

Diseñar métodos complementarios para la educación de los médicos prescriptores.

- Establecer los objetivos SMART junto a sus respectivos indicadores para dar seguimiento a las acciones planteadas, orientados a la prescripción, consumo y efectos indeseados.

Objetivo 1: Alcanzar una prescripción óptima de un 80% para el parto por cesárea en el HCB entre el año 2015 y el 2016.

- Indicador 1: Porcentaje de cumplimiento de guía clínica para partos por cesárea del HCB.

Objetivo 2: Disminuir el consumo de ceftriaxona en el Hospital Clínica Bíblica entre el año 2015 y 2016.

- Indicador 2: Consumo de ceftriaxona por el método de DDDs/1000 días paciente.

Objetivo 3: Aumentar el consumo de cefazolina en el Hospital Clínica Bíblica entre el año 2015 y 2016.

- Indicador 3: Consumo de ceftriaxona por el método de DDDs/1000 días paciente.

Objetivo 4: Cuantificar la cantidad de infecciones asociadas a herida quirúrgicas en pacientes sometidas a partos por cesárea en el Hospital Clínica Bíblica entre el año 2015 y 2016.

- Indicador 4: Infecciones de herida quirúrgica por cada 1000 procedimientos quirúrgicos (indicador de comité de prevención de infecciones).

Objetivo 5: Cuantificar la cantidad de efectos adversos asociados a los antibióticos prescritos en pacientes sometidas a partos por cesárea en el Hospital Clínica Bíblica entre el año 2015 y 2016.

- Indicador 5: Efectos adversos reportados por cada 1000 prescripciones médicas realizadas (indicador de comité de medicamentos).

Hacer:

- Divulgación por medios electrónicos de la Guía Clínica de profilaxis antibiótica en partos por cesárea.
- Educación individualizada a los médicos prescriptores (retroalimentación post auditoría):
 - Inicialmente se dio retroalimentación a 42 médicos ginecólogos, lo cual representó un 63% del total de procedimientos en el período Pre-PROA.
 - Para la educación individualizada se siguieron estrategias similares a la del grupo PIRASOA y al método del Handshake stewardship, donde se evitaba el conflicto y la restricción, sino que por el contrario se informaba, educaba y se intentaba persuadir al médico de cual era la mejor decisión para que según su autonomía como prescriptor realizara la elección más apropiada para el paciente.


Estudiar

- Para el monitoreo asociado a este proyecto se hizo uso de indicadores de consumo y calidad.
- Los informes del avance del proyecto se compartieron trimestralmente en las sesiones de los Comités de Medicamentos y en el Comité de Prevención de Infecciones intrahospitalarias.
 - Al ser un programa pequeño se evitaron las reuniones exclusivas de PROA y se informaron los avances en comités ya establecidos.

Ajustar


- Colocación de afiches en el área de cirugía del hospital para que otros médicos no incluidos dentro del seguimiento prospectivo individualizado tuvieran accesos a la información.
- Adicionalmente se realizó la retroalimentación a 10 anestesiólogos, por recomendación de los ginecólogos, ya que en muchas ocasiones ellos son los encargados de prescribir la profilaxis.

Anexo 3. Poster colocado en sala de cirugías HCB: “Recomendaciones para la optimización de la prescripción de antibióticos profilácticos en cirugía”.



HOSPITAL CLÍNICA
BÍBLICA

Recomendaciones para la optimización de la prescripción de antibióticos profilácticos en cirugía



PROA
PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN
ANTIMICROBIANOS HCB

Protejámonos contra La Resistencia a los Antibióticos

Evitemos el uso de antibióticos de amplio espectro en profilaxis quirúrgica

Recomendaciones para la selección del antibiótico

Indicaciones profilácticas para Cefazolina:

Su uso se **recomienda en la mayoría de procedimientos quirúrgicos**, como los siguientes, que se realizan frecuentemente en el HCB:

- Cesáreas
- Colectomías
- Hernioplastias
- Histerectomías
- RTUs
- Cirugías de ligamento cruzado
- Artroscopía de hombro y/o rodilla
- Mastectomías
- Reemplazo de cadera
- Laparoscopías
- Laparotomías
- y/o rodilla
- Osteosíntesis

Ceftriaxona

Uso restringido para **colecistitis aguda o para infecciones del tracto biliar**

Ertapenem

Uso en profilaxis exclusivamente de **procedimientos colorectales**.

Levofloxacino

Uso restringido en pacientes que sean **alérgicos a beta-lactámicos** y para instrumentaciones del tracto urinario inferior (incluye biopsia transrectal)

Meropenem: **NO** tiene indicación en profilaxis quirúrgica

RECUERDE que los siguientes procedimientos **NO requieren profilaxis**:

- Procedimiento laparoscópicos de bajo riesgo.
- Cirugías limpias ortopédicas de mano, rodilla y pie (sin implantación de materiales externos).
- Cirugías limpias de cabeza y cuello

Dosificación

Recordar la re-dosificación intraoperatorias en cirugías largas y siempre considerar las variaciones en las dosis en poblaciones especiales como en **pacientes obesos y/o pediátricos**.

Tiempo de Administración

Administrar el antibiótico dentro de **60 min (120 min para vancomicina y fluoroquinolonas)** antes de iniciado el procedimiento y **hasta 24 horas después (cirugías limpias no es necesario continuar el antibiótico postoperatorio)**.

1. Dale W, Bratzler et al. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. Am J Health-Syst Pharm. 2013; 70:195-283.

2. Sandra Berrios-Torres et al- Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection. JAMA Surgery. 2017; 152(8):784-791