



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

Facultad de Medicina
Hospital Ángeles Lomas
Departamento de Medicina Interna

***Determinación de la dosis de antibiótico
por día en pacientes de un hospital privado
periodo Agosto 2017-Junio 2018***

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presenta:
Dr. Enrique Manjarrez Lara

Tutor principal:
Dr. Javier Villagroy Gómez
Servicio de Medicina Interna e Infectología
Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México,

Ciudad de México
Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos.....	3
Hoja de firmas.....	4
Resumen.....	5
Antecedentes.....	6
I. Objetivos y justificación.....	7
I.I Objetivos Generales	
I.II Objetivos específicos	
I.III Justificación	
II. Marco teórico.....	9
II.I Antibióticos	
II.II Resistencia bacteriana	
II.III Dosis Diaria Definida	
III. Diseño Metodológico.....	24
III.I Tipo de estudio	
III.II Metodología estadística	
III.III Modelo DDD	
IV. Resultados.....	26
V. Conclusiones.....	43
VI. Bibliografía.....	44

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por darme la oportunidad de llegar a este día.

A la vida por permitirme conocer a Lucero, que sin ella nada sería lo mismo. Gracias por tanto apoyo, por ser mi cómplice y mi complemento.

A mi mamá por darme la vida y por ser la gran mujer que siempre has sido, por estar siempre para mí, por confiar y por impulsarme en cada paso que he dado.

A mi papá por darme el ejemplo a seguir, por tu enseñanza de que las mejores cosas en la vida siempre se obtienen a través de esfuerzo y dedicación.

A Maribel por tus consejos, impulso y por dejar grabado en mí, un bello recuerdo de mi infancia.

Al mi asesor de tesis, el Dr. Javier Villagroy por su disposición, orientación y ayuda que me brindó para la realización de este trabajo, por su apoyo y amistad que me permitieron aprender mucho más que lo estudiado en el proyecto.

A los Doctores Efraín Díaz Jouanen, Alejandro Díaz Borjón e Isaac Raffoul Cohen, mi admiración, cariño y respeto además de gracias infinitas por ser fuente de inspiración en el trayecto de la residencia, por su paciencia y por compartir conmigo su sabiduría.

Dr. Manuel García Velasco

Jefe de enseñanza Hospital Ángeles Lomas

Dr. Alejandro Díaz Borjón

Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Javier Villagroy Gómez

Tutor de Tesis de especialidad en Medicina
Interna

Dr. Enrique Manjarrez Lara

Aspirante a especialidad de Medicina Interna

La introducción de los antibióticos en la práctica médica supuso una de las intervenciones más importantes en el ámbito clínico, ya que son considerados habitualmente como uno de los descubrimientos terapéuticos más importantes de la historia de la medicina. Sin embargo, desde hace algunos años, una amenaza creciente deteriora la eficacia de estos fármacos: *la resistencia bacteriana a los antibióticos*, que se define como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhibe o mata a otras de la misma especie.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, exige que a partir de 2017, todos los hospitales y centros de atención cuenten con programas de administración de antimicrobianos, sin embargo, solo el 48 por ciento de los hospitales cuentan con dicho programa. El objetivo principal es promover el uso inteligente de antibióticos frente a los datos que demuestran el uso excesivo sustancial.

En nuestro país no disponemos de comités que avalúen o verifiquen el uso de antimicrobianos en el sector privado. Como antecedente en el año 2014 y 2016 se realizaron dos estudios estadísticos de la Dosis Diaria Definida (DDD) en un hospital privado de tercer nivel.

Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo y transversal en el Hospital Ángeles Lomas, hospital de tercer nivel del sector privado en donde se analizó la Dosis Diaria Definida de los antibióticos utilizados en población adulta en el periodo de Agosto 2017– Junio 2018. Los datos fueron recolectados a través de los registros de almacén de farmacia del hospital y se hizo el análisis por mes de receta. Incluimos exclusivamente antibióticos administrados en población adulta vía oral y parenteral descritos por la OMS con DDD.

En México, diversos aspectos sobre el uso inapropiado de antibióticos han sido documentados. En respuesta se han desarrollado principalmente intervenciones educativas y gerenciales dirigidas a médicos en servicios públicos de salud, así como programas de vigilancia epidemiológica. Sin embargo la investigación y las intervenciones enfocadas en consumidores, farmacias y el sector privado son escasas.

Lamentablemente el uso indiscriminado de los antibióticos ha causado una serie de resistencias bacterianas que hacen más difíciles de tratar las infecciones, por eso la organización mundial de la salud está haciendo diversos programas para intentar disminuir estas resistencias. Uno de los nuevos programas implementados es definir la dosis diaria definida (DDD) como un parámetro de calidad en los hospitales.

En nuestro país las principales causas del uso inapropiado de antibióticos son la automedicación, la prescripción errónea (dosis, tipo, curso), la prescripción excesiva es decir en los casos que no son necesarios y por último la falta de adherencia al tratamiento. Se han realizado algunos estudios en nuestro país para ver cuáles son las principales causas de resistencia bacteriana y se encontró que las infecciones respiratorias agudas y las infecciones gastrointestinales son las principales en recibir antibióticos cuando no son necesarios tanto en los sectores públicos como privados. En el ámbito hospitalario uno de los problemas que se presentan son las prescripciones inadecuadas de antibióticos como profilaxis quirúrgica, ya sea por dosis errónea o tiempo erróneo

Se han realizado dos estudios en donde se determina la DDD de todos los antibióticos usados en el Hospital Ángeles Lomas durante el año 2014 y 2016 con resultados interesantes ya que es un hospital de tercer nivel situado en el área metropolitana de la Ciudad de México que cuenta con todas las especialidades y subespecialidades médicas, lo que hace que los padecimientos tratados sean diversos, por lo que muchos antibióticos son administrados día a día.

Objetivos generales:

Obtener la DDD de todos los antibióticos utilizados en el Hospital Ángeles Lomas en el periodo de agosto 2017- junio 2018.

Objetivos específicos:

1. Analizar el consumo de los antibióticos en este nosocomio, para saber cuáles se consumen más durante el periodo previamente mencionado.
2. Analizar la temporalidad del consumo de antibióticos en relación con las diferentes épocas del año, en los antibióticos más utilizados y los de mayor espectro.
3. Complementar el estudio previamente realizado en 2014 y posteriormente en 2016.
4. Realizar este estudio durante 5 años consecutivos, para poder hacer un análisis posterior.

Justificación:

El Hospital Ángeles Lomas (HAL), es un hospital de tercer nivel, del ámbito privado de la zona metropolitana de la Ciudad de México. Forma parte de la cadena de Hospitales Ángeles del grupo GASS. Fue fundado en 1998 y tiene función de hospital escuela tanto para estudiantes de pregrado y posgrado. En este hospital se cuenta con todas las especialidades y subespecialidades y además de tener recursos prácticamente ilimitados tanto en tratamiento como tecnología. Esta cualidad del hospital es una ventaja y al mismo tiempo desventaja ya que permite a cada médico tratante administrar el tratamiento deseado sin restricciones o control alguno, en especial en cuanto a los antibióticos. Al realizar este estudio se cumplirían tres años de recolección de datos para ampliar la información del uso de los antibióticos en este hospital.

Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento de farmacocinética y farmacodinamia, ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo.

Los antibióticos actúan inhibiendo diversos procesos metabólicos que son esenciales para la supervivencia de los microorganismos. La especificidad de acción depende de que el fármaco bloquee una enzima o sustrato, que no está presente en las células humanas, o son lo suficientemente distintos.

Según su mecanismo de acción se clasifican en:

- Inhibidores de la síntesis de pared celular.
- Inhibidores de la síntesis de proteínas.
- Inhibidores del metabolismo bacteriano.
- Inhibidores de la actividad o síntesis del ácido nucleico.
- Inhibidores de la permeabilidad de la membrana celular.

Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana.

La gran mayoría de las bacterias poseen una pared externa constituida por al menos 2 capas de una estructura glicoproteína denominada peptidoglucano, que les da forma y confiere resistencia osmótica. En la síntesis de este compuesto participan al menos 30 enzimas, que ejercen su función en compartimientos celulares distintos.

La unidad básica, sintetizada en el citoplasma celular y en la superficie interna de la membrana citoplasmática, está constituida por un disacárido de N-acetil-glucosamina y ácido N-acetil-murámico, en cuyo residuo de ácido murámico va enlazado un penta-péptido.

Esta molécula se transporta hasta la superficie externa de la membrana citoplasmática tras la unión a un lípido conductor denominado fosfato de undecaprenilo.

Una vez en el exterior, una serie de transglucosilasas alargan las cadenas glucídicas. Finalmente, las cadenas de polisacáridos se unen entre sí mediante una reacción de transpeptidación que crea un enlace peptídico entre el cuarto residuo de D-alanina de los pentapéptidos de una cadena y un grupo amino libre del tercer aminoácido de los pentapéptidos de otra. Los centros catalíticos de estas 2 últimas actividades residen a menudo en lugares distintos de varias enzimas bifuncionales, que se encuentran ancladas en la superficie externa de la membrana citoplasmática. Estas enzimas, junto a algunas otras que posibilitan reacciones auxiliares de carboxipeptidación, se conocen con el nombre de proteínas fijadoras de penicilina (PBP). La denominación hace referencia a la propiedad que tiene una serina situada en el centro catalítico de las transpeptidasas y las carboxipeptidasas de formar un enlace covalente con el anillo betalactámico de penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. Esta unión impide que el sustrato natural D-ala se fije a esa serina y determina la inhibición irreversible de la enzima.

Varias clases de antibióticos actúan inhibiendo la síntesis del peptidoglucano, ya sea por bloqueo directo del lugar catalítico de alguna enzima, o mediante la formación de complejos con determinados sustratos.

Todos los betalactámicos actúan en el último paso de la síntesis del peptidoglucano, e inhiben las reacciones de transpeptidación catalizadas por varias PBP.

Los betalactámicos tienen una actividad bactericida dependiente del tiempo que el microbio es expuesto a concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI). En términos generales, la erradicación microbiológica y el éxito clínico se correlacionan bien con el hecho de que las concentraciones plasmáticas superen la CMI del patógeno durante al menos un 50% del intervalo entre dosis. Los glucopéptidos clásicos poseen una actividad bactericida relativamente lenta y dependiente del tiempo de exposición. Se pueden clasificar en cuatro grupos diferentes: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos.

Inhibidores de la síntesis de proteínas.

La síntesis proteica es uno de los procesos más frecuentemente afectados por la acción de los antimicrobianos, y su inhibición selectiva es posible gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y eucariotas. Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades (30S y 50S), que contienen ARN ribosómico (ARNr 16S en la subunidad 30S, y ARNr 5S y ARNr 23S en la subunidad 50S) y diversas proteínas llamadas S (small o pequeña, en la subunidad 30S) o L (large o grande, en la subunidad 50S). En esta estructura diferentes componentes pueden ser lugares de unión para los antimicrobianos. La mayoría de los antibióticos de este grupo tienen actividad bacteriostática, aunque los aminoglucósidos se comportan como bactericidas. La acción bactericida o bacteriostática también va a depender de las concentraciones del antimicrobiano, y del microorganismo afectado.

La síntesis proteica se desarrolla en diferentes fases, en las cuales actúan diferentes antimicrobianos:

-Inhibidores de la fase de activación. Los aminoácidos son transportados a la cadena peptídica en formación en el ribosoma, por moléculas de ARN de transferencia (ARNt) que se unirán al ARNm codificante de la proteína en formación. Para ello, cada aminoácido se une con su ARNt específico mediante una enzima también específica de aminoácido (aminoacil ARNt sintetasa). Ejemplo: mupirocina.

-Inhibidores del inicio de la síntesis proteica. El ARNm dispone de un codón específico para la fijación del ARNt que porta el aminoácido formilmetionina. Ambos se unen en la subunidad 30S, y posteriormente a la subunidad 50S, y constituye el complejo de iniciación de la síntesis de proteínas. En este complejo hay 2 sitios activos, el locus A, en el que se fijan los aminoacil-ARNt, y el locus P, donde se engarza el péptido en formación y donde se ubicará el formilmetionil-ARNt que inicia la cadena peptídica. En esta fase de inicio de la síntesis actúan las oxazolidinonas y los aminoglucósidos.

-Inhibidores de la fijación del aminoacil-ARNt al ribosoma. Una vez iniciada la síntesis proteica, el proceso continúa con la incorporación de nuevos aminoácidos al locus A, donde reconocerán los

codones internos del ARNm a través de los nucleótidos complementarios del ARNt que porta el aminoácido. Esta fase se ve bloqueada por antibióticos bacteriostáticos como las tetraciclinas y sus derivadas, las glicilciclinas.

-Inhibidores de la elongación Una vez que el ARNt que porta un aminoácido se ha fijado al locus A, el centro peptidiltransferasa, situado en la subunidad 50S, cataliza la unión entre el aminoácido incorporado y el último aminoácido del péptido en formación (locus P), proceso denominado transpeptidación, que puede estar bloqueado por el cloranfenicol y las lincosamidas. Una vez formado el enlace peptídico, el ARNt fijado al locus P se libera y se separa de su aminoácido correspondiente, quedando libre el locus P. Seguidamente se produce la translocación del peptidil-ARNt del locus A al locus P, desplazándose la subunidad 30S un codón a lo largo del ARNm. De esta manera queda libre el locus A, y preparado para recibir un nuevo ARNt con su correspondiente aminoácido. Este proceso, que conlleva gasto de energía, requiere la participación clave del factor de elongación G, que puede estar bloqueado por el ácido fusídico. El péptido en formación va pasando a través de un canal peptídico en la subunidad 50S y emerge por la parte posterior del ribosoma, y este proceso puede estar bloqueado por los antibióticos del grupo MLSB (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B) y por los cetólidos. La mayoría de los aminoglucósidos también ejercen su acción interfiriendo con la fase de elongación peptídica. Todos los antimicrobianos que inhiben la transpeptidación y la translocación actúan sobre la subunidad ribosómica 50S.

Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

El genoma bacteriano contiene información para la síntesis de proteínas que se transmite a través del ARN mensajero producido a partir del molde de ADN (transcripción), y para la síntesis de ARN ribosómico que formará parte de los ribosomas bacterianos. La información del ADN debe duplicarse (replicación) cuando la bacteria se divide, para transmitir esta información a la descendencia. La replicación y la transcripción del ADN se realizan en varias fases con la participación de diferentes enzimas y sustratos, además del ADN molde, que constituyen dianas para la acción de diversos antibióticos. Dentro de este grupo incluimos las rifamicinas y las quinolonas que actúan en enzimas que participan en los procesos de transcripción y replicación, y los nitroimidazoles y nitrofuranos que actúan directamente sobre el ADN, dañándolo. Por lo general, los antibióticos de este grupo no son particularmente selectivos en su acción y comportan cierta

toxicidad para las células eucarióticas. La mayoría de los antibióticos que actúan sobre el ADN son bactericidas rápidos y normalmente independientes del inóculo y de la fase de crecimiento bacteriano.

Acción en membrana externa de bacterias gramnegativas o membrana citoplasmática.

Las polimixinas actúan en la cubierta de las bacterias gramnegativas, que es una cubierta de peptidoglucano más delgada que la de las Gram positivas y con una composición asimétrica, situada por fuera de la membrana citoplasmática. Las polimixinas, en su estado policatiónico, determinan la destrucción de la membrana externa de las bacterias gramnegativas mediante el desplazamiento de los puentes de calcio y magnesio que estabilizan las moléculas lipopolisacárido, esto da como resultado un aumento de la permeabilidad de la membrana externa y muerte rápida de la bacteria. Este grupo de antibióticos a menudo es la única opción contra las, cada vez más resistentes, cepas de *P.aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*. Al contrario a la colistina, la daptomicina es un lipopéptido activo contra las grampositivas., incluyendo los estafilococos resistentes a los glucopéptidos y los enterococos resistentes a vancomicina. Este medicamento actúa al insertarse en la membrana citoplasmática a través de puentes de calcio con los fosfolípidos, esto va a formar brechas por donde la célula pierde potasio y muere.

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana, traducida por la aparición de cepas refractarias al efecto bacteriostático y bactericida de los antibióticos, constituye un problema mundial de salud pública, ya que afecta de manera dramática el tratamiento ambulatorio y hospitalario de las infecciones producidas por esos microorganismos. Este fenómeno, que se incrementa de manera incesante, limita de forma progresiva las posibilidades de emplear antibióticos que en tiempos anteriores fueron activos, determinando un incremento en la tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas tanto en los países subdesarrollados como en los más avanzados.

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un aspecto particular de su evolución natural, seleccionada bajo la presión de los productos antibacterianos, tanto si se trata de antibióticos como de antisépticos o desinfectantes. Este fenómeno mundial incluye todos los gérmenes patógenos

para el ser humano y las diversas clases de antibióticos. En los países en vías de desarrollo se acumulan factores agravantes puesto que una vez aparecidas las bacterias resistentes se multiplican y se diseminan en la comunidad, y al faltar tratamientos apropiados se vuelven endémicas. Aunque afecta también a los países desarrollados, las manifestaciones son más variables según los hábitos de prescripción, utilización de antibióticos y prácticas de higiene.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en un reporte del año 1985, estableció que “el uso racional de medicamentos requiere que el paciente reciba la medicación apropiada a su necesidad clínica en las dosis correspondientes con sus requerimientos individuales, por un periodo adecuado de tiempo y al menor costo para él y su comunidad”. Luego el año 2001 define “el uso apropiado de antimicrobianos como el uso costo-efectivo de los antimicrobianos los cuales maximiza su uso terapéutico, mientras minimiza tanto los efectos tóxicos de la droga como el desarrollo de resistencia”

En mayo del 2015, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos e insta a los países miembros a desarrollar planes de acción sobre resistencia. El plan contiene cinco objetivos estratégicos: 1) Mejorar la sensibilización y los conocimientos en materia de resistencia a los antimicrobianos; 2) reforzar la vigilancia y la investigación; 3) reducir la incidencia de las infecciones; 4) optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos y 5) asegurar que se realicen inversiones sostenibles en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

La resistencia a los antimicrobianos (ATM) actualmente es una de las mayores amenazas para la salud pública mundial, si no tomamos medidas urgentes llegaremos a la denominada “era post antibiótica”, donde ningún ATM tendría lugar en el tratamiento y las infecciones serían mortales, sumado a esto la facilidad de desplazamiento de las personas, tanto en el ámbito nacional e internacional, agrava el problema debido a la diseminación de gérmenes resistentes. Aunque la resistencia es un fenómeno natural, el uso irracional de ATM tanto en el ser humano, animales y agricultura están acelerando este proceso. Las infecciones por gérmenes resistentes pueden afectar a cualquier persona sin importar edad, religión o región donde se encuentre. A nivel hospitalario las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) cada vez se vuelven más difícil es de tratar. La toma de acciones para su contención es urgente y en nosotros está esa responsabilidad.

La investigación bacteriológica a lo largo de los últimos años demuestra la rápida progresión de la resistencia bacteriana a los antibióticos. En efecto, cada vez que se ha empleado un nuevo antibiótico las bacterias se han adaptado a él con mayor rapidez, necesitando en general sólo dos a cuatro años para desarrollar nuevos mecanismos de defensa.

Aunque para cada nueva forma de resistencia ha sido posible que la industria farmacéutica proporcionara un nuevo antibiótico, actualmente se ha llegado a una situación en que no se comercializa ninguna nueva clase de antibióticos, es decir, ninguna capaz de atacar una nueva bacteria, aunque se van produciendo modificaciones estructurales en moléculas de las diversas familias de estos fármacos. A pesar de ello nuestra reserva de antibióticos no es suficiente, ya que se presentan cepas capaces de resistirlos todos.

Durante los primeros tiempos del empleo de antibióticos el problema de la resistencia se limitaba al sector nosocomial, observándose en las infecciones denominadas hospitalarias por el medio en que se desarrollaban. De hecho el hospital es un ecosistema particular en el cual la presión de selección hacia la resistencia es muy alta, puesto que se utilizan muchos antibióticos para tratar y prevenir las infecciones. Por otra parte, la diseminación de las resistencias se facilita por la alta densidad de enfermedades infecciosas, los desplazamientos y los actos terapéuticos del personal sanitario. Aunque las infecciones hospitalarias en gran parte se deben a bacterias patógenas, se incrementa la participación en estos procesos de las llamadas bacterias oportunistas o comensales, que forman parte de las floras naturales del entorno y del organismo humano, y por considerarlas poco peligrosas inicialmente, no se crearon antibióticos para combatirlas, por lo cual son generalmente poco sensibles a los antibióticos actuales.

Durante la última década nuevas especies de bacterias, entre ellas las oportunistas, se han hecho resistentes y la multirresistencia se ha extendido más allá del medio hospitalario, constituyendo un motivo de preocupación para la medicina ambulatoria que hoy se enfrenta también al fenómeno de la multirresistencia. Ésta puede provenir del hospital o surgir en la comunidad bajo la presión selectiva de los antibióticos y su difusión tiene lugar en las familias, las escuelas, las guarderías y las residencias de ancianos.

La resistencia de las bacterias a los antibióticos puede ser natural, provenir de mutaciones o bien originarse por transferencia de genes. Cuando todas las cepas pertenecientes a la misma especie son resistentes a un antibiótico, se habla de resistencia natural. Ésta puede producirse por particularidades de la pared bacteriana que impiden acceder el antibiótico a su blanco, es el caso de las bacterias gramnegativas que son impermeables a la penicilina G. En otros casos algunas bacterias como los micoplasmas carecen de una pared celular típica y son resistentes a las penicilinas. También el organismo puede alterar el antibiótico pasándolo a una forma inactiva por la producción de enzimas que hidrolizan o modifican la molécula. Cuando la resistencia bacteriana sólo aparece en algunas cepas de una especie normalmente sensible se habla de resistencia adquirida, que es la forma más habitual de su presentación y puede ser por mutación o por la adquisición de nuevos genes. La resistencia por mutación sólo afecta a un pequeño porcentaje (del 1% al 2%) de cepas aisladas en clínica. El fenómeno de la mutación aparece espontáneamente con una frecuencia de 10^{-6} a 10^{-9} , según el tipo de bacterias y las características ambientales. La contribución del antibiótico es seleccionar los mutantes que aparecen en la población bacteriana sensible.

La probabilidad de obtener por mutación bacterias resistentes a dos o más antibióticos es igual al producto de la probabilidad de cada una de las mutaciones consideradas independientes. Como consecuencia de la rareza de estos acontecimientos, la utilización de una combinación de antibióticos parecía poder prevenir la emergencia de mutantes resistentes al no dejar ningún superviviente. En algunos casos algunas mutaciones cromosómicas pueden conferir resistencia simultánea a varios antibióticos pertenecientes a familias diferentes, haciendo inútil la aplicación de una terapia antibiótica múltiple. En efecto, en el medio hospitalario se aíslan regularmente gérmenes multirresistentes a los betalactámicos, cloranfenicol, trimetoprima y tetraciclinas. La causa de esta multirresistencia es la mutación que modifica unas moléculas llamadas porinas que permiten el paso de estos antibióticos a través de la pared bacteriana y provocan la impermeabilidad de la célula bacteriana. Este tipo de resistencia se da con particular frecuencia en algunas entero bacterias como *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia*.

Mucho más rara es la aparición de un nuevo tipo de resistencia como consecuencia de una o varias mutaciones puntuales que modifican un gen de resistencia ya conocido, ampliando sus efectos. Es el caso de los genes que codifican algunas betalactamasas que inactivan las cefalosporinas derivando por mutación de un gen que codifica una enzima cuya especificidad se restringía a las

penicilinas. A consecuencia de esta mutación la enzima producida posee ahora una doble actividad que afecta tanto a penicilina como a cefalosporinas.

A pesar de la importancia de estos fenómenos citados es necesario señalar que la gran mayoría de los casos de resistencia bacteriana, alrededor del 80% de los demostrados en clínica, provienen de la información genética exógena. La presencia de estos nuevos genes en las bacterias codifican enzimas cuya actividad permitirá que la célula se defienda del antibiótico a través de diversas estrategias. En la interferencia el mecanismo de resistencia más extendido en la naturaleza, la bacteria, sintetiza una enzima que modifica el antibiótico y lo hace inofensivo. La inactivación puede ser intracelular en el caso de antibióticos cuyos blancos son citoplasmáticos (aminoglucósidos y cloranfenicol). En cambio, las betalactamasas actúan sobre blancos extracelulares y se excretan al medio de cultivo en el caso de bacterias grampositivas o en el espacio periplásmico (situado entre la membrana y la pared celular) cuando se trata de bacterias gramnegativas. Estas enzimas inactivan el antibiótico antes de que alcance su blanco.

Mecanismos de resistencia a los antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana

La pared bacteriana presenta la doble característica de ser una estructura vital para los microorganismos que la poseen y exclusiva de estos. De manera que el diseño o hallazgo de moléculas de antibióticos que actúan a este nivel, constituye una herramienta poderosa y segura para el combate de las infecciones bacterianas. Su principal función es de protección osmótica, permitiendo la supervivencia bacteriana en diversas condiciones de osmolaridad, incluyendo los cambios bruscos de un medio a otro. Esta función se lleva a cabo merced al peptidoglucano, que actúa como una armadura o malla envolviendo la bacteria, ofreciéndole rigidez y estabilidad. Sin embargo, para entender tanto el mecanismo de acción de los betalactámicos como sus mecanismos de resistencia, es necesario considerar no solo la estructura del peptidoglucano, sino también todo el mecanismo biosintético del mismo, el cual se encuentra acoplado al crecimiento bacteriano y a la regulación de diversos mecanismos de resistencia.

Peptidoglucano o mureína

Estructura: el peptidoglucano se puede dividir en dos regiones.

1. Un polímero de amino azúcares orientado en sentido transversal, compuesto por la unión cíclica y repetitiva de un dímero de N acetil glucosamina (NacGlc) y ácido N acetilmurámico (NacMur), mediado por uniones β 1-4.
2. Una fracción peptídica que está formada por un pentapéptido que se encuentra unido covalentemente a la molécula del NacMur y que clásicamente se constituye por L-alanina (Lala)-D-glutámico-(Dglu) Ac mesodi aminopimélico (mDAP) (en bacilos gramnegativos) o L- Lysina (L-Lys) en grampositivos y un dipéptido terminal D alanil-D-alanina (Dala-Dala). La estructura compuesta como NacGlc-NacMur pentapéptido constituye

El peptidoglucano precursor. Entre las unidades peptídicas se produce el entrecruzamiento longitudinal que le otorga funcionalidad al polímero. Este entrecruzamiento se da de modo tal, que en bacilos gramnegativos se realiza mayoritariamente entre la Dala ubicada en la posición cuatro y el mDAP. Mientras que los grampositivos utilizan un pentapéptido de glicina, para unir Dala a Lys. Este entrecruzamiento tridimensional, le da la rigidez a la molécula de peptidoglucano, le permite cumplir con sus funciones principales (mantenimiento de la presión osmótica, determinación de la forma bacteriana y participación en la elongación y división celular).

Biosíntesis: la síntesis de esta estructura, se puede dividir en tres grandes pasos.

1. Intracitoplasmático, dependiente de ATP donde se constituye el precursor NacGlc- NacMur pentapéptido unido a UDP (uridin di fosfato).
2. La segunda etapa es intra membrana y consiste en la unión mediante un enlace de pirofosfato del precursor, a un lípido transportador (bactoprenol) y la transposición hacia el espacio periplásmico.
3. La tercer y última etapa es periplásmico y consiste básicamente en dos pasos, la elongación del peptidoglucano preexistente y el entrecruzamiento de las cadenas peptídicas.

Etapa citoplasmática: una vez sintetizado el UDP-Nac-Mur como producto derivado de la reducción del UDP-Nac-Glc, comienza la fase del ensamblaje del componente peptídico. Esto se produce

Determinación de la dosis de antibiótico por día en pacientes de un hospital privado en los años 2017-2018

mediante uniones secuenciales y consecutivas, mediadas por ligasas, que van agregando la L-alanina, luego el D-glutámico y como tercer paso el ácido mesodiaminopimérico o la L-lisina respectivamente, si se trata de gramnegativos o grampositivos.

El último dipéptido (D-alanil-D-alanina) se introduce ya preformado. Si bien esto parece un detalle insignificante, es este dipéptido el que interactúa con las transpeptidasas o proteínas de unión a penicilina (PBP) permitiendo el entrecruzamiento del peptidoglucano, es la estructura que simulan los betalactámicos para ejercer su efecto y es el sitio blanco de acción de los glucopéptidos, como vancomicina. El ingreso de alanina a la célula bacteriana se produce a través de porinas específicas para dicho aminoácido, que permiten el ingreso tanto de las formas D como L alanina. Una vez en el interior de la célula, convierte parte de las formas L en D, y finalmente una ligasa específica produce los dipéptidos D-ala-D-ala que completan el pentapéptido. Este compuesto (UDP-Nac-Mur-pentapéptido) que es hidrosoluble, se une a la cara interna de la membrana citoplasmática, y mediante una unión dependiente de energía mediada por una translocasa I, se relaciona al lípido transportador denominado bactoprenol, dando comienzo a la etapa transmembrana .

Etapa transmembrana: de esta manera se genera el lípido I (que es la unión del bactoprenol a través de un enlace de pirofosfato al NacMur-penta). Con esta unión se consigue enmascarar la hidrosolubilidad del peptidoglucano, de manera que pueda atravesar la bicapa lipídica. La translocasa II es responsable del agregado del Nac-Glc, constituyéndose así el lípido II. La trasposición del lípido II ocurre entonces de un modo aún no dilucidado, promoviendo la colocación del precursor del peptidoglucano, ahora asomando hacia el espacio periplásmico.

Etapa periplásmico: fundamentalmente se producen tres pasos, la transglicosilación, la separación del lípido transportador y el entrecruzamiento peptídico (transpeptidación). La primera y la última la realizan enzimas con actividad transglucosilasas y transpeptidasas (más conocidas como PBP), que se encuentran ubicadas en la membrana citoplasmática con su sitio activo hacia el espacio periplásmico. Las principales PBP denominadas en general PBP I, II y III (debido a que son las de mayor peso molecular), tienen en sus extremos carboxilo y amino terminal las funciones transpeptidasas y transglucosilasas. Sin embargo, solo la función de transpeptidasas es inhibible por betalactámicos. La separación del lípido II se produce por acción de una pirofosfatasa que rompe el enlace pirofosfato, dejando al bactoprenol libre para comenzar otra vez el ciclo.

Las transpeptidasas reconocen la estructura estereoquímica del dipéptido Dala-Dala, y mediante clivaje de la última alanina liberan la energía necesaria para realizar el entrecruzamiento con el mDAP en gramnegativos o el puente peptídico intermediario de los grampositivos. La regulación de este mecanismo de síntesis es de modo tal, que la inhibición de la transpeptidación inhibe todo el mecanismo de síntesis de pared.

Los tres grandes mecanismos ya descritos pueden ponerse en juego; trastornos en la permeabilidad, alteración del sitio blanco de acción e hidrólisis enzimática.

Los trastornos de permeabilidad se corresponden fundamentalmente con la disminución de la expresión de porinas. Como ya se ha dicho, no es un mecanismo que por sí mismo promueva altos niveles de resistencia, pero puede ser muy importante en conjunción con distintos tipos de betalactamasas.

Modificación del sitio blanco de acción: como ya fue dicho, el sitio blanco de los betalactámicos son las diferentes PBP. La información genética de estas proteínas se encuentra codificada en el genoma bacteriano y no en plásmidos. Sin embargo, elementos que regulan la expresión de esos genes sí puede ser codificada en un plásmido. Pueden distinguirse distintas alternativas para que se produzca una PBP que presente menor afinidad por los antibióticos. La expresión de un gen alternativo, que codifique una PBP básicamente distinta a la existente, es el caso de *S. aureus* meticilinoresistente, donde la expresión del gen *mecA* produce una PBP alternativa PBP2' que es menos afín a la totalidad de los betalactámicos. Con esto se quiere decir que la expresión del gen *mecA* genera la resistencia a la totalidad de los betalactámicos, independientemente de los resultados *in vitro*. Este sería el típico caso donde la regulación es mediada por plásmidos.

Formación de genes mosaico, por incorporación de fragmentos de material genético de otro microorganismo: este proceso generado por transformación y recombinación homóloga, genera genes en parches, cuya secuencia queda constituida en parte por la información preexistente, y en parte por la recientemente adquirida. Ejemplos de esto son algunas de las PBP de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y las PBP modificadas de *Neisseria gonorrhoeae*, donde se han detectado fragmentos con secuencias de alta homología con las PBP de *N. lactamica*.

Hidrólisis enzimática: este mecanismo implica la inactivación de los betalactámicos como consecuencia de la acción de enzimas que reciben el nombre de betalactamasas, y es el principal

mecanismo de resistencia a betalactámicos. Estas enzimas son un claro ejemplo de la plasticidad de la genética bacteriana. Probablemente originadas de un reducido grupo de enzimas cromosómicas, constituyen hoy una familia de proteínas de gran disimilitud, que ha requerido numerosas clasificaciones con el intento de poderlas agrupar. Las evidencias disponibles tienden a asignarle en un comienzo, alguna función particular en la síntesis de pared, sobre todo en bacterias gramnegativas. Estas hipótesis surgen de experimentos realizados en Salmonella, la cual no codifica en su cromosoma betalactamasas de clase C. Cuando se introduce en una Salmonella un plásmido que codifica una betalactamasa de clase C (típicamente cromosómica), se observan en el microorganismo alteraciones morfológicas, retardo en la velocidad de crecimiento y disminución de su virulencia. Estas enzimas destruyen por hidrólisis, penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. La mayoría de estas enzimas actúan a través de la formación de un complejo acilpenicilina (merced a la presencia de una serina en la posición 70) que se hidroliza rápidamente, regenerando la enzima. Estas enzimas forman parte de un amplio grupo de proteínas denominadas serinproteasas.

Dosis diaria definida

Definida como “dosis promedio de mantenimiento diario para cualquier medicamento que se usa para su indicación principal en adultos”

Esta es una medida que mide la unidad de consumo del medicamento, fue utilizada por el Nordic Council on Medicines, posteriormente por el Drug Utilization Research Group europeo y hoy en día por la OMS.

Es una unidad diferente para cada fármaco, que se obtiene con la dosis media diaria supuesta de un fármaco en su indicación principal. Es diferente a la dosis diaria prescrita, ya que el medicamento puede ser prescrito en dos dosis totalmente diferentes y la DDD representa el promedio de estos extremos.

La DDD es un parámetro de medida de la cantidad de medicamento consumido, que trata de paliar las deficiencias que presentan los parámetros clásicos usados hasta ahora: importe económico y número de envases o de recetas. El consumo en importe no guarda relación con la significación farmacoterapéutica del consumo, sino que solo expresa la importancia económica del gasto farmacéutico; cumple por tanto su función, pero no sirve para describir cualitativamente el consumo, aspecto que más interesa desde el punto de vista de esta investigación. El número de envases no contempla variables básicas como el tamaño o dosis, con lo que se le da el mismo valor a envases que pueden tener una cantidad total de principio activo, y por tanto un número de tomas o de administraciones muy diferente. Aunque se pudiera medir el consumo exacto en unidades físicas, no se podría usar para comparar consumos de diferentes principios activos entre sí.

El número de DDD tiene en cuenta la diferente aportación al consumo total de las diferentes dosificaciones y tamaños, describe el consumo cualitativamente y, al ser un valor adimensional, puede usarse perfectamente para comparar consumos de diferentes principios activos o subgrupos terapéuticos.

La DDD puede adoptar diferentes valores para un mismo principio activo, dependiendo de la vía de administración. Es una unidad diferente para cada fármaco, que se obtiene con la dosis media diaria supuesta de un fármaco en su indicación principal.

Es diferente a la dosis diaria prescrita, ya que el medicamento puede ser prescrito en dos dosis totalmente diferentes y la DDD representa el promedio de estos extremos.

La DDD tiene ciertas limitaciones, entre ellas que a menudo existe variabilidad individual en la dosis prescrita y/o tomada, los fármacos no solo se utilizan para una indicación, por lo que las dosis pueden variar ligeramente y no todos los fármacos vendidos son consumidos. Nuestro estudio tiene la ventaja que en nuestro nosocomio todo medicamento no consumido se devuelve a la farmacia por lo que tenemos un control estrecho sobre este punto.

Las directrices que se usan para establecer las DDD son:

- Siempre que sea posible, se expresará en forma de peso de sustancia activa
- Se basa en uso en adultos
- Si la dosis inicial es diferente a la de mantenimiento, la DDD será de la dosis de mantenimiento.
- La DDD se refiere a dosis terapéutica, no profiláctica, a menos que sea la indicación principal del medicamento.
- Se establecen diferentes DDD si el fármaco se administra por vía oral y parenteral.

El número de DDD se expresa por 1000 habitantes por día, lo que hace que tenga propiedades sumables y universales. Esta herramienta permite describir el consumo de medicamentos en un área determinada, detecta variaciones en el consumo, diferencias en el consumo a nivel nacional e internacional y permite evaluar programas y medidas de intervención.

Se utiliza la siguiente fórmula para calcular la DDD:

$$N^{\circ} \text{ de DDD} = \frac{N^{\circ} \text{ de unidades vendidas o consumidas en un período de tiempo expresado en mg del fármaco}}{\text{DDD en mg}}$$

Donde:

DDD en mg: Dosis Diaria definida de cada fármaco al que se aplicará la fórmula establecida por la OMS

Para evaluar el consumo en hospitales se debe expresar el consumo en forma de DDD/100 camas-día. Esto permite obtener una estimación de que un paciente sea tratado con determinado antibiótico durante su estancia hospitalaria.

Se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{DDD/100camas- día: } \frac{\text{Consumo de un fármaco en mg durante un periodo "a"}}{\text{(DDD en mg) x (n° de días incluidos en el periodo "a") x (n° de camas x \% de ocupación)}}$$

Donde:

El consumo de un fármaco en mg corresponde a la cantidad total del fármaco consumido en el período de tiempo (días) al que se aplica la fórmula de la DDD de los mg de dosis promedio/día de fármaco.

N° días: es el tiempo en días al que se aplica la fórmula, en base al tiempo total de la investigación

N° de camas/día: en base a la fórmula se aplica para cada 100 camas por día.

Porcentaje de ocupación es el porcentaje de camas utilizadas del total de camas de la institución.

Para fines de investigación, utilizaremos la fórmula previamente descrita.

Tipo de Estudio

Estudio descriptivo, retrolectivo y transversal.

Comité de ética

El estudio ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital Ángeles Lomas. La recolección de datos se llevó a cabo directamente en el sistema de registro electrónico de la farmacia intrahospitalaria, motivo por el cual no fue necesario realizar algún tipo de consentimiento informado ya que no se requirió del contacto con los pacientes.

Metodología

Se llevó a cabo investigación bibliográfica crucial para determinar la importancia del uso apropiado de antibióticos. La investigación de campo se muestra en una tabla recolectora de datos que corresponde al sistema informativo del almacén de la farmacia en el hospital, se tomaron en cuenta variables como el número de dosis de antibióticos surtidos de la farmacia y el día de surtido.

Se tomó como muestra la totalidad de antibióticos suministrados por el almacén de farmacia del hospital Ángeles Lomas durante el periodo de agosto año 2017 a junio 2018 y se hizo el análisis por mes de receta.

Metodología Estadística

Para realizar los cálculos y comparar los resultados con el consumo de cada fármaco se usó el modelo de la Dosis Diaria Definida, comparando posteriormente de forma gráfica el uso entre ellos.

Modelo DDD

Los pasos a seguir fueron los siguientes:

- Definir el tipo de estudio y nivel al cual se va a realizar
- Definir el periodo de tiempo
- Definir los medicamentos a evaluar
- Determinar las fuentes de información y elegir las más adecuadas
- Identificar las DDD para los medicamentos en estudio
- Recolección de datos
- Cálculo del número de DDD y de los distintos índices que se emplean para cuantificar el consumo de los medicamentos
- Interpretación y discusión de resultados.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron todos los antibióticos que de acuerdo al registro de informática de la farmacia hospitalaria, fueron utilizados durante el periodo de agosto 2017 a junio 2018 ya sea de administración oral o parenteral.

Criterios de exclusión

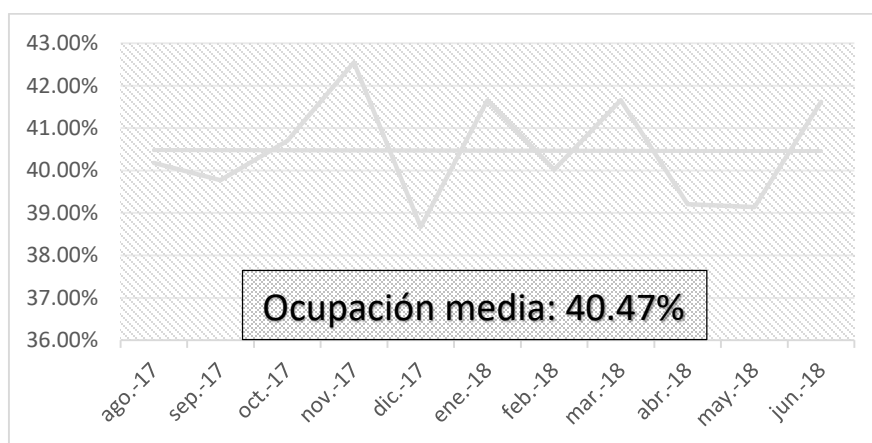
Se excluyeron medicamentos que se midieran en unidades

Se excluyeron antibióticos en suspensión pediátrica, en gotas, tópicos y ungüentos.

Se excluyeron aquellos antibióticos que no tengan un DDD definido en la página de la OMS

Nuestro estudio se llevó a cabo en el periodo de agosto 2017 a junio 2018 determinando la Dosis Diaria Definida de los antibióticos que se utilizaron en el Hospital Ángeles Lomas

El hospital cuenta con un total de 170 camas de las cuales el promedio de ocupación del periodo en estudio fue de 40.47%. En la gráfica 1 se aprecia la ocupación media del periodo en estudio y en la tabla 1 el porcentaje de ocupación por mes. Durante ese tiempo se utilizaron en total 40 diferentes antibióticos que cumplían los criterios de inclusión.



GRAFICA 1. PORCENTAJE DE OCUPACIÓN DEL HOSPITAL ÁNGELES LOMAS AGOSTO 2017-JUNIO 2018.

Porcentaje mensual de ocupación en hospitalización correspondiente al periodo Agosto 2017-Junio 2018			
Año	Mes	% Ocupación	
2017	Agosto	40.18%	
	Septiembre	39.77%	
	Octubre	40.70%	
	Noviembre	42.55%	
	Diciembre	38.67%	
2018	Enero	41.65%	
	Febrero	40.02%	
	Marzo	41.66%	
	Abril	39.21%	
	Mayo	39.14%	
	Junio	41.62%	
Media		40.47%	

TABLA 1. PORCENTAJE DE OCUPACIÓN DEL HOSPITAL ÁNGELES LOMAS POR MES

Se obtuvieron en primer lugar los DDD registrados por la OMS para poder realizar el cálculo correspondiente a cada fármaco (Tabla 2), posteriormente se obtuvo el consumo de antibióticos del periodo agosto 2017- junio 2018 en el hospital de farmacia con la hoja de recolección de datos (Tablas 3 y 4). Posteriormente se sumaron los miligramos consumidos de los fármacos iguales con diferentes posologías para tener más claro el consumo. Una vez que se obtuvo esta información se procedió a aplicar la fórmula del consumo de DDD anuales y posteriormente DDD/100 camas/día, utilizando las fórmulas previamente explicadas (Tabla 5).

TABLA 2. DDD DETERMINADO POR LA OMS

Antibiótico	Vía de administración	DDD en gramos
Ácido nalidixico	Oral	4
Amikacina	Parenteral	1
Amoxicilina	Oral	1
Amoxicilina/ácido clavulánico	Oral	1
Ampicilina	Oral	2
Ampicilina	Parenteral	2
Ampicilina/ sulbactam	Parenteral	6
Azitromicina	Oral	0.3
Cefalexina	Oral	2
Cefalotina	Parenteral	4
Cefepime	Parenteral	2
Cefibuten	Oral	0.4
Cefixima	Oral	0.4
Cefotaxima	Parenteral	4
Ceftazidima	Parenteral	4
Ceftriaxona	Parenteral	2

Cefuroxima	Oral	0.5
Cefuroxima	Parenteral	3
Ciprofloxacino	Oral	1
Ciprofloxacino	Parenteral	0.5
Claritromicina	Oral	0.5
Claritromicina	Parenteral	1
Clindamicina	Oral	1.2
Clindamicina	Parenteral	1.8
Daptomicina	Parenteral	0.28
Dicloxacilina	Oral	2
Dicloxacilina	Parenteral	2
Doripenem	Parenteral	1.5
Doxiciclina	Oral	0.1
Doxiciclina	Parenteral	0.1
Eritromicina	Oral	1
Ertapenem	Parenteral	1
Fosfomicina	Oral	3
Fosfomicina	Parenteral	8
Gentamicina	Parenteral	0.24
Imipenem	Parenteral	2
Levofloxacino	Oral	0.5
Levofloxacino	Parenteral	0.5
Linezolid	Oral	1.2

Linezolid	Parenteral	1.2
Meropenem	Parenteral	2
Metronidazol	Oral	1.5
Metronidazol	Parenteral	1.5
Moxifloxacino	Oral	0.4
Moxifloxacino	Parenteral	0.4
Neomicina	Oral	0.35
Nitrofurantoina	Oral	0.2
Piperacilina/ tazobactam	Parenteral	14
Rifampicina	Oral	0.6
Rifaximina	Oral	0.6
Teicoplanina	Parenteral	0.4
Tigeciclina	Parenteral	0.1
Vancomicina	Parenteral	2

TABLA 3. TOTAL DE DÓISIS DE ANTIBIÓTICOS Y GRAMAJE TOTAL ADMINISTRADOS

Antibiótico	mg	Vía de administración	Total dosis	Total en mg
Ácido nalidixico	500	Oral	113	56500
Amikacina	500	Parenteral	618	309000
Amikacina	100	Parenteral	156	15600
Amoxicilina	500	Oral	36	18000
Amoxicilina/ácido clavulánico	875/125	Oral	88	95303
Amoxicilina/ácido clavulánico	500/125	Oral	17	10792

Ampicilina	1000	Parenteral	226	226000
Ampicilina	1000	Oral	67	67000
Ampicilina	250	Parenteral	89	22250
Ampicilina	500	Oral	36	18000
Ampicilina	500	Parenteral	355	177500
Ampicilina/ sulbactam	500/1000	Parenteral	114	73164
Azitromicina	500	Oral	18	9000
Cefalexina	500	Oral	1204	602000
Cefalotina	1000	Parenteral	3609	3609000
Cefepime	1000	Parenteral	1340	1340000
Cefibuten	400	Oral	91	36400
Cefixima	400	Oral	625	250000
Cefixima	200	Oral	56	11200
Cefotaxima	1000	Parenteral	560	560000
Cefotaxima	500	Parenteral	388	194000
Ceftazidima	1000	Parenteral	916	916000
Ceftriaxona	1000	Parenteral	8040	8040000
Ceftriaxona	500	Parenteral	724	362000
Cefuroxima	750	Parenteral	1708	1281000
Cefuroxima	500	Oral	281	140500
Cefuroxima	250	Oral	7	1750
Ciprofloxacino	400	Parenteral	1134	453600
Ciprofloxacino	500	Oral	287	143500

Ciprofloxacino	200	Parenteral	112	22400
Ciprofloxacino	250	Oral	78	19500
Claritromicina	500	Parenteral	612	306000
Claritromicina	500	Oral	122	61000
Clindamicina	600	Parenteral	1680	1008000
Clindamicina	300	Parenteral	652	195600
Clindamicina	300	Oral	415	124500
Daptomicina	500	Parenteral	154	77000
Dicloxacilina	500	Parenteral	99	49500
Dicloxacilina	500	Oral	115	57500
Doripenem	500	Parenteral	34	17000
Doxiciclina	100	Oral	96	9600
Eritromicina	250	Oral	42	10500
Ertapenem	1000	Parenteral	972	972000
Fosfomicina	3000	Oral	112	336000
Fosfomicina	500	Oral	32	16000
Fosfomicina	1000	Parenteral	16	16000
Gentamicina	80	Parenteral	291	23280
Gentamicina	160	Parenteral	88	14080
Imipenem	500	Parenteral	211	105500
Levofloxacino	500	Parenteral	686	343000
Levofloxacino	750	Parenteral	2105	1578750
Levofloxacino	750	Oral	390	292500

Levofloxacin	500	Oral	177	88500
Linezolid	600	Oral	62	37200
Linezolid	600	Parenteral	218	130800
Meropenem	1000	Parenteral	6916	6916000
Meropenem	500	Parenteral	679	339500
Metronidazol	500	Parenteral	3675	1837500
Metronidazol	500	Oral	922	461000
Metronidazol	250	Oral	123	30750
Moxifloxacin	400	Parenteral	478	191200
Moxifloxacin	400	Oral	225	90000
Neomicina	250	Oral	16	4000
Nitrofurantoina	50	Oral	461	23050
Piperacilina/ tazobactam	4000/500	Parenteral	822	3186826
Rifampicina	300	Oral	19	5700
Rifaximina	200	Oral	765	153000
Teicoplanina	400	Parenteral	87	34800
Tigeciclina	50	Parenteral	76	3800
Vancomicina	1000	Parenteral	2654	2654000
Vancomicina	500	Parenteral	1415	707500

TABLA 4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Antibiótico	Gramaje en mg	Vía de administración	Fecha de salida de farmacia	Número de dosis utilizadas

TABLA 5. NÚMERO DE DDD TOTAL CONSUMIDAS Y DDD/CAMA-DÍA EN MEDICAMENTOS CON DIFERENTES POSOLOGÍAS

Antibiótico	Administración	Total dosis	Total en mg	DDD en mg	No DDD consumidas	DDD/camas-día
Ácido nalidixico	Oral	113	56500	4000	14.125	0.062191793
Amikacina	Parenteral	774	324600	1000	324.6	1.429200423
Amoxicilina	Oral	36	18000	1000	18	0.079253258
Amoxicilina/clavulanato	Oral	105	106995	1000	106.995	0.471094576
Ampicilina	Parenteral	670	425750	2000	212.875	0.937279852
Ampicilina	Oral	103	85000	2000	42.5	0.187125749
Ampicilina/sulbactam	Parenteral	114	73164	6000	12.194	0.053689679
Azitromicina	Oral	18	9000	300	30	0.132088764
Cefalexina	Oral	2924	2322000	2000	1161	5.111835153
Cefalotina	Parenteral	3609	3609000	4000	902.25	3.972569567
Cefepime	Parenteral	1340	1340000	2000	670	2.949982388
Cefibuten	Oral	91	36400	400	91	0.40066925
Cefixima	Oral	681	261200	400	653	2.875132089
Cefotaxima	Parenteral	948	754000	4000	188.5	0.829957732
Ceftazidima	Parenteral	916	916000	4000	229	1.008277563
Ceftriaxona	Parenteral	8764	8402000	2000	4201	18.49682987
Cefuroxima	Parenteral	1708	1281000	3000	427	1.880063403
Cefuroxima	Oral	288	142250	500	284.5	1.252641775
Ciprofloxacino	Parenteral	1246	476000	500	952	4.191616766

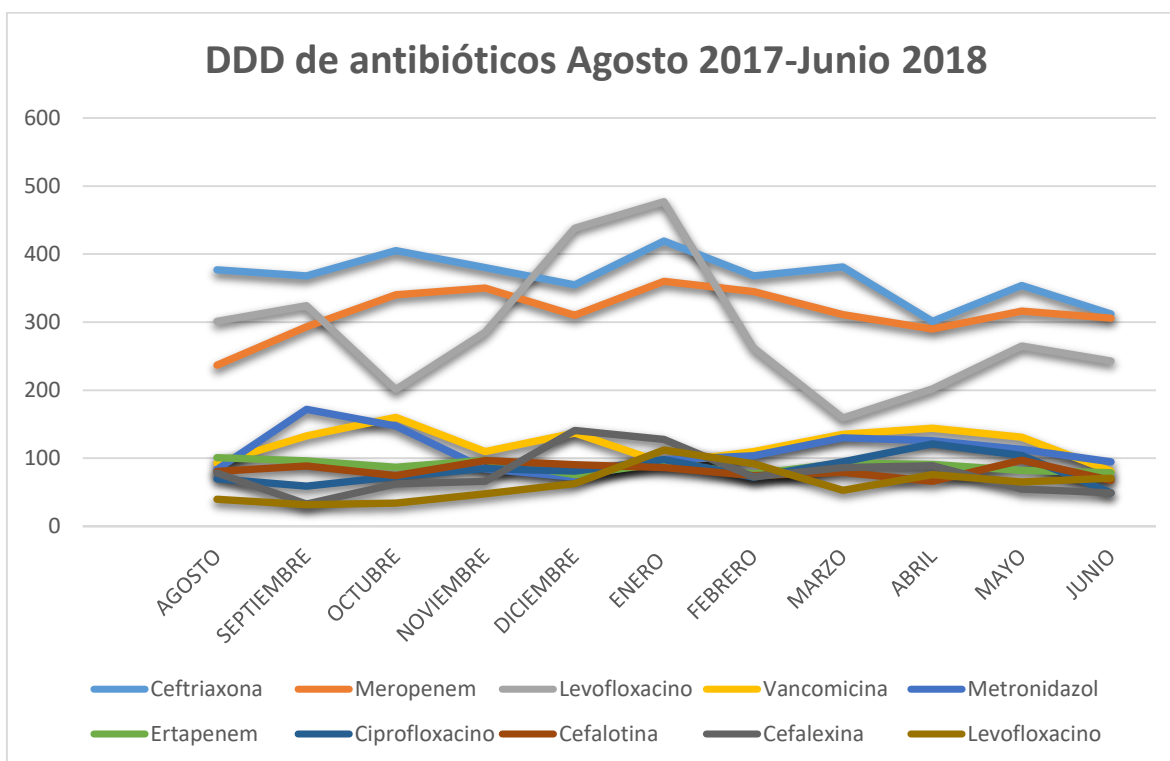
Ciprofloxacino	Oral	365	163000	1000	163	0.717682282
Claritromicina	Parenteral	612	306000	1000	306	1.347305389
Claritromicina	Oral	122	61000	500	122	0.537160972
Clindamicina	Parenteral	2332	1203600	1800	668.6666667	2.944111776
Clindamicina	Oral	415	124500	1200	103.75	0.456806974
Daptomicina	Parenteral	154	77000	280	275	1.210813667
Dicloxacilina	Parenteral	99	49500	2000	24.75	0.10897323
Dicloxacilina	Oral	115	57500	2000	28.75	0.126585065
Doripenem	Parenteral	34	17000	1500	11.33333333	0.0499002
Doxiciclina	Oral	96	9600	100	96	0.422684044
Eritromicina	Oral	42	10500	1000	10.5	0.046231067
Ertapenem	Parenteral	972	972000	1000	972	4.279675942
Fosfomicina	Oral	144	352000	3000	117.3333333	0.516613831
Fosfomicina	Oral	32	16000	3000	5.333333333	0.023482447
Fosfomicina	Parenteral	16	16000	8000	2	0.008805918
Gentamicina	Parenteral	379	37360	240	155.6666667	0.685393918
Imipenem	Parenteral	211	105500	2000	52.75	0.232256076
Levofloxacino	Parenteral	2791	1921750	500	3843.5	16.9227721
Levofloxacino	Oral	567	381000	500	762	3.355054597
Linezolid	Parenteral	218	130800	1200	109	0.4799225
Linezolid	Oral	62	37200	1200	31	0.136491722
Meropenem	Parenteral	7595	7255500	2000	3627.75	15.97283374
Metronidazol	Parenteral	3675	1837500	1500	1225	5.393624516

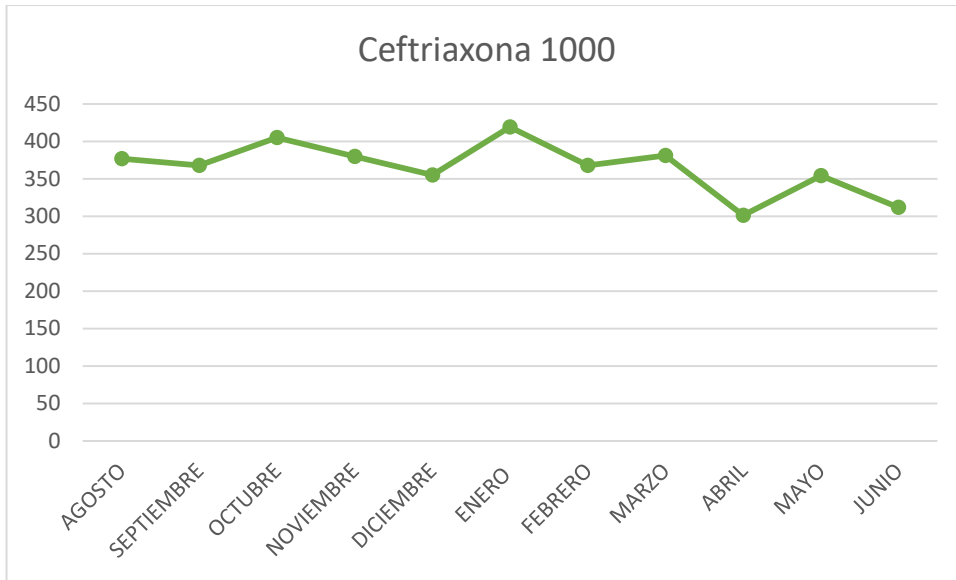
Metronidazol	Oral	1045	491750	1500	327.8333333	1.443436656
Moxifloxacino	Parenteral	478	191200	400	478	2.104614301
Moxifloxacino	Oral	225	90000	400	225	0.990665727
Neomicina	Oral	16	4000	350	11.42857143	0.050319529
Nitrofurantoina	Oral	461	23050	200	115.25	0.507441
Piperacilina/ tazobactam	Parenteral	822	3186826	14000	227.6304286	1.002247396
Rifampicina	Oral	19	5700	600	9.5	0.041828108
Rifaximina	Oral	765	153000	600	255	1.122754491
Teicoplanina	Parenteral	87	34800	400	87	0.383057415
Tigeciclina	Parenteral	76	3800	100	38	0.167312434
Vancomicina	Parenteral	4069	3361500	2000	1680.75	7.400272983

TABLA 6. PRESENTACIÓN DE ANTIBIÓTICOS DE MAYOR CONSUMO EN AGOSTO 2017-JUNIO 2018

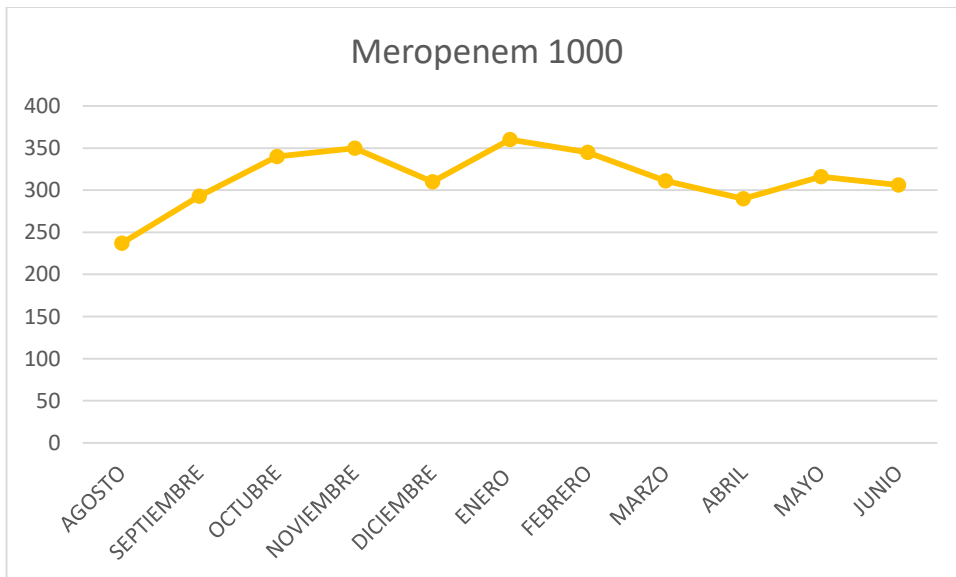
Antibiótico	mg	Vía de administración	Total dosis	Total en mg	DDD OMS en mg	No DDD consumidas	DDD/camas-día
Ceftriaxona	1000	Parenteral	8040	8040000	2000	4020	17.69989433
Meropenem	1000	Parenteral	6916	6916000	2000	3458	15.22543149
Levofloxacin	750	Parenteral	2105	1578750	500	3157.5	13.90234237
Vancomicina	1000	Parenteral	2654	2654000	2000	1327	5.842726312
Metronidazol	500	parenteral	3675	1837500	1500	1225	5.393624516
Ertapenem	1000	Parenteral	972	972000	1000	972	4.279675942
Ciprofloxacino	400	Parenteral	1134	453600	500	907.2	3.994364213
Cefalotina	1000	Parenteral	3609	3609000	4000	902.25	3.972569567
Cefalexina	500	Oral	1720	1720000	1000	860	3.786544558
Levofloxacin	500	Parenteral	686	343000	500	686	3.020429729

Gráfica 2. Número de DDD consumidos agosto 2017 a junio 2018 en el HAL

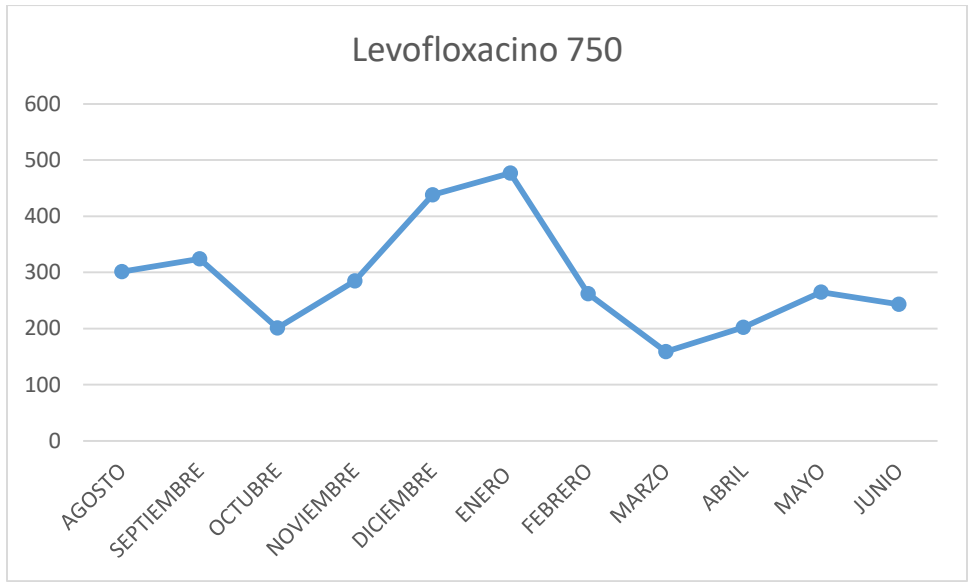




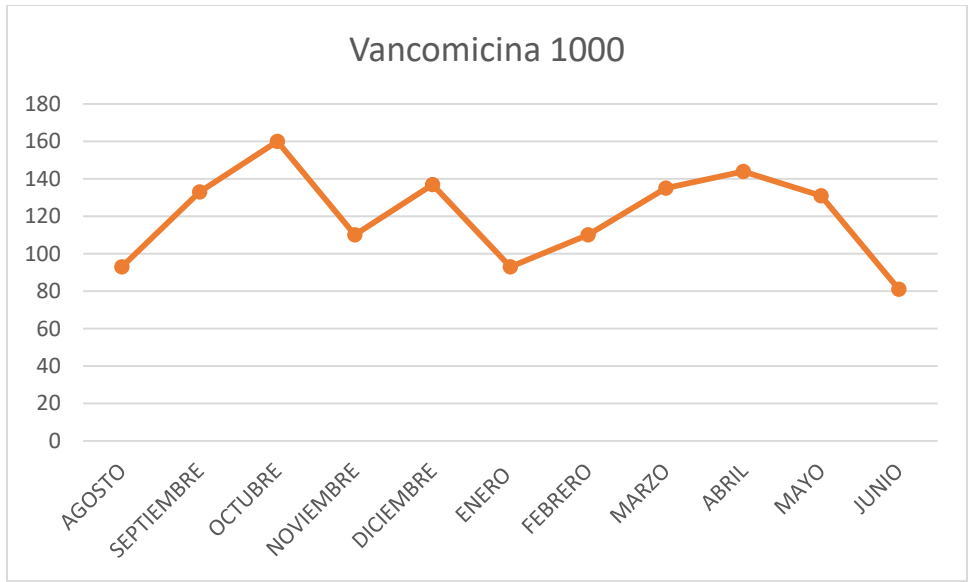
GRÁFICA 3. NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE CEFTRIAXONA DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 EN EL HAL



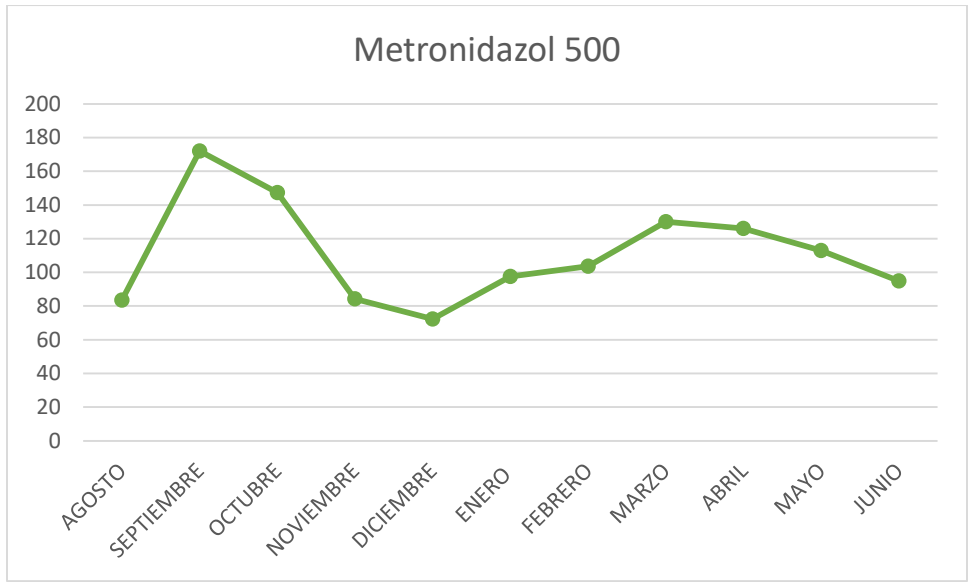
GRÁFICA 4. NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE MEROPENEM DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 EN EL HAL



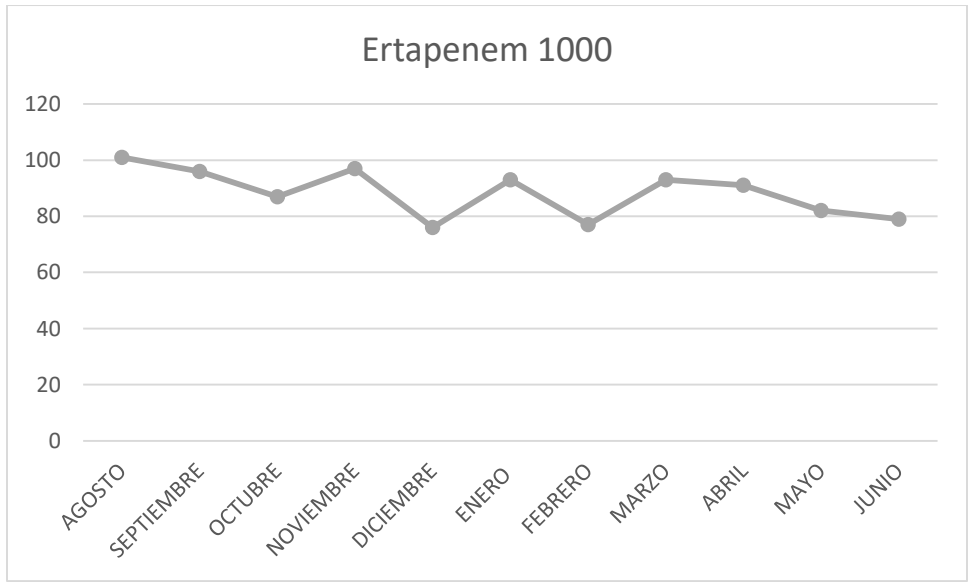
GRÁFICA 5. NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE LEVOFLOXACINO DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 EN EL HAL



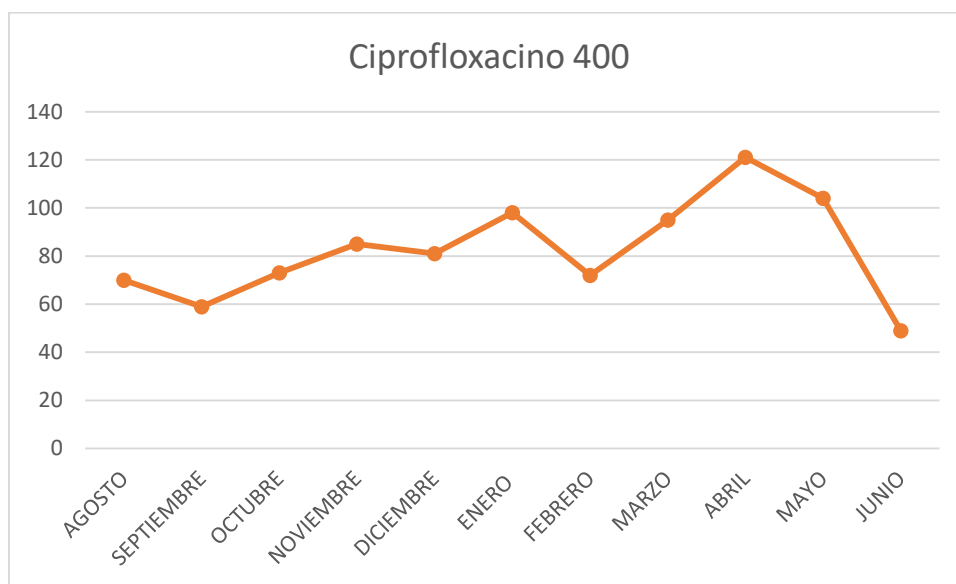
GRÁFICA 6. NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE VANCOMICINA DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 EN EL HAL



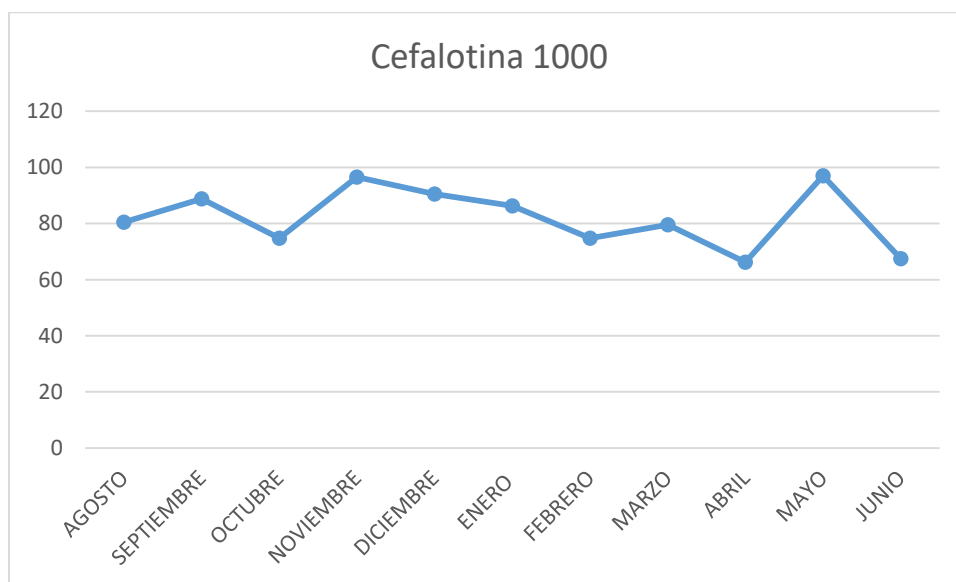
GRÁFICA 7. NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE METRONIDAZOL DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 EN EL HAL



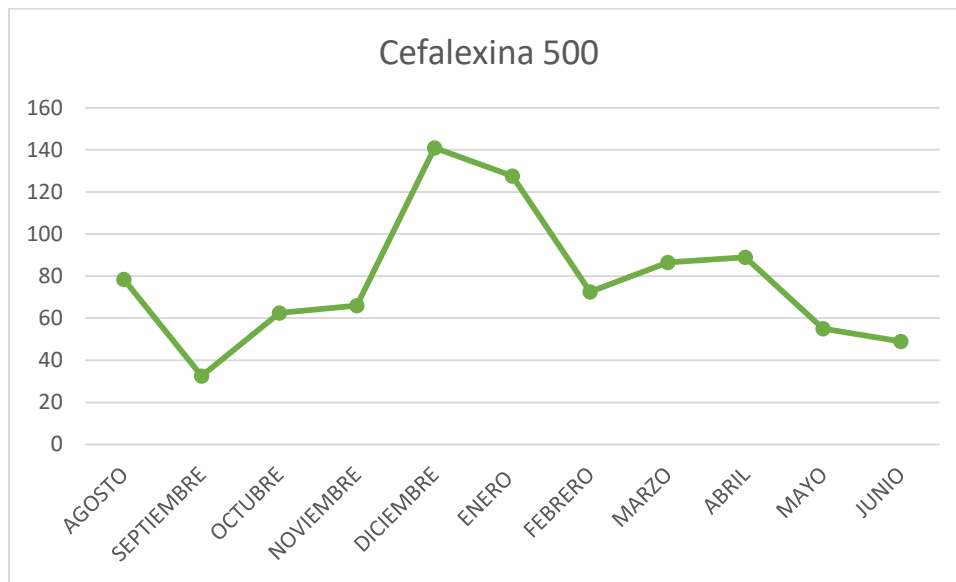
. GRÁFICA 8. NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE ERTAPENEM DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 EN EL HAL



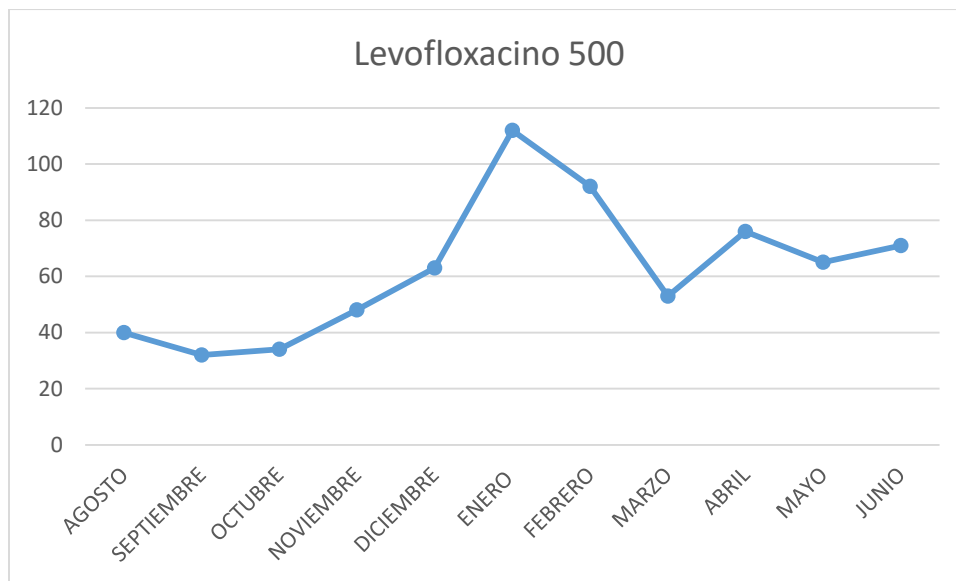
GRÁFICA 9. **NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE CIPROFLOXACINO DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 EN EL HAL**



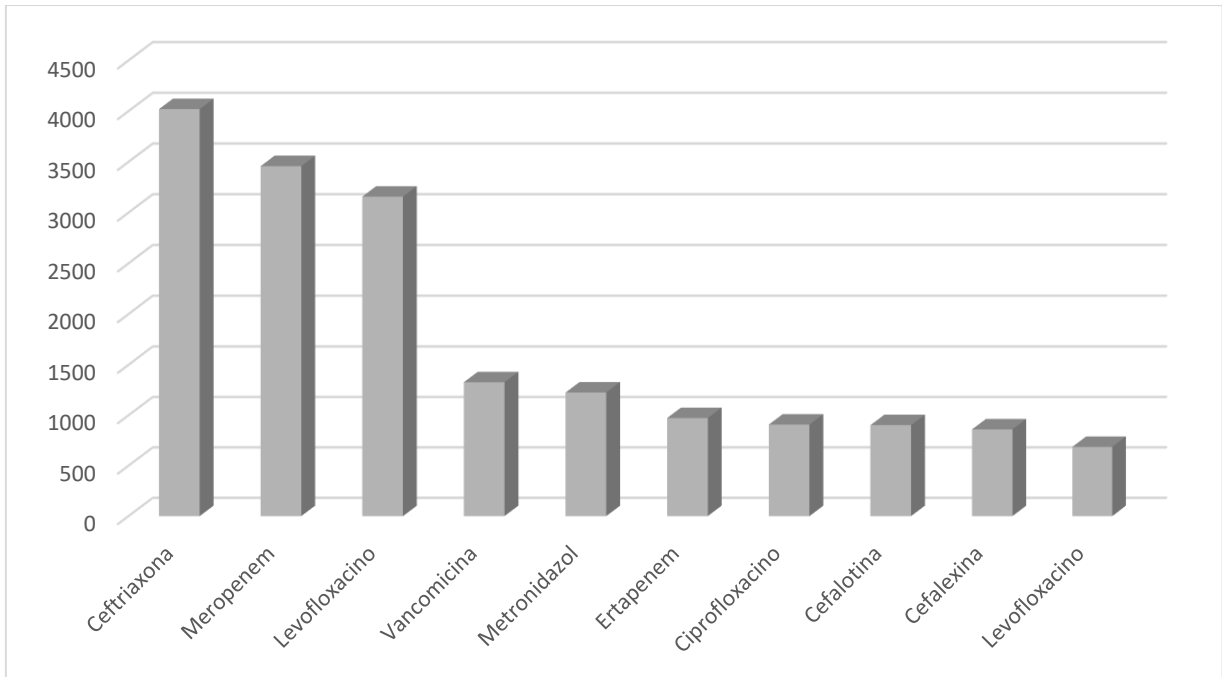
GRÁFICA 10. **NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE CEFALOTINA DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 EN EL HAL**



GRÁFICA 11. NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE CEFALEXINA DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 EN EL HAL



GRÁFICA 12. NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE LEVOFLOXACINO DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 EN EL HAL



GRÁFICA 13. NÚMERO DE DDD CONSUMIDO DE AGOSTO 2017 A JUNIO 2018 DE LOS ANTIBIÓTICOS MÁS UTILIZADOS EN EL HAL

La resistencia a los antimicrobianos ha surgido como un problema complejo provocado por numerosos factores relacionados entre sí, entre los que se destaca el uso de estos fármacos y, especialmente, su uso indebido.

Si bien en su gran mayoría el uso de los antimicrobianos se da en la comunidad, en los hospitales se utilizan con mucho más intensidad, por lo cual esas instituciones revisten una importancia especial para contener la resistencia.

En nuestro estudio se observa que de acuerdo a los resultados de Dosis Diaria Definida por día en el periodo de Agosto 2017 – Junio 2018 en el Hospital Ángeles Lomas, el antibiótico de mayor consumo es representado por una cefalosporina de tercera generación: Ceftiaxona

Meropenem ocupa el segundo lugar quedando por encima de las quinolonas ya que Levofloxacino es el tercer antibiótico de mayor consumo en el periodo mencionado.

Vancomicina supera a Metronidazol colocándose en el cuarto lugar. De esta manera, antibióticos de amplio espectro son los que representan el mayor consumo.

La causa principal de la resistencia es el uso de los antimicrobianos. Paradójicamente, la presión selectiva surge de la combinación del uso excesivo que se observa en muchas partes del mundo, especialmente en el uso incorrecto de antibióticos de amplio espectro.

En los hospitales, es fundamental establecer métodos integrados para mejorar el uso de antimicrobianos, reducir la incidencia y la propagación de infecciones nosocomiales y ligar las decisiones terapéuticas con las relativas al suministro de medicamentos

Con ese fin sería necesario regular el uso de los antimicrobianos en todos los hospitales y asignar recursos a la vigilancia eficaz.

- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62:e51.
- Sarti M, Campanile F, Sabia C, et al. Polyclonal diffusion of beta-lactamase-producing *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2012; 50:169.
- Kelesidis T, Humphries R, Uslan DZ, Pegues D. De novo daptomycin-nonsusceptible enterococcal infections. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:674.
- Chung GW, Wu JE, Yeo CL, et al. «Antimicrobial Stewardship. A review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes.» *Virulence*, nº 4 (2013): 151-157.
- Shibata N, Doi Y, Yamane K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5407.
- Walther-Rasmussen J, Hoiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:470.
- Pottumarthy S, Moland ES, Juretschko S, et al. NmcA carbapenem-hydrolyzing enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:999.
- Queenan AM, Shang W, Schreckenberger P, et al. SME-3, a novel member of the *Serratia marcescens* SME family of carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3485.
- Jenkins SG, Schuetz AN. Current concepts in laboratory testing to guide antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:290.
- Ainsworth M, Teokul W. Breaking the silence: setting realistic priorities for AIDS control in lessdeveloped countries. *Lancet*, 2000, 356:55–60
- J.M. Cisneros, M.A Pérez- Moreno, M.V. Gil- Navarro, Política de antibióticos. Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos, *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(8): 533-536
- R.E. Polk, C. Fox, A. Mahoney, et.al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US Hospitals: Comparison of defined daily dose and days of therapy, *Clin Infect Dis*, N° 44 (2007): 664- 670