



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**“EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS Y SU IMPACTO EN EL DESENLACE
CLÍNICO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

VÍCTOR ARTURO CORDERO QUIRÓS



CIUDAD DE MÉXICO

AÑO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: HAIDEE ALVAREZ ALCANTARA

VOCAL: PAVEL EBER BAUTISTA PORTILLA

SECRETARIO: JESSICA LILIANA VARGAS NERI

1er. SUPLENTE: TANYA PLETT TORRES

2° SUPLENTE: ARELI CRUZ TRUJILLO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: HOSPITAL PRIVADO AL SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA:

Maestra Jessica Liliana Vargas Neri

SUSTENTANTE:

Cordero Quirós Víctor Arturo

CONTENIDO

I) RESUMEN	1
II) INTRODUCCIÓN	2
III) MARCO TEÓRICO	3
1. GENERALIDADES DE LOS ANTIBIÓTICOS	3
1.1.DEFINICIÓN DE ANTIBIÓTICO	3
1.2.HISTORIA E IMPORTANCIA DE LOS ANTIBIÓTICOS.....	3
2. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS.....	7
2.1.POR MECANISMO DE ACCIÓN	7
2.2.POR EL EFECTO SOBRE LA POBLACIÓN BACTERIANA	11
2.2.1. BACTERICIDAS	11
2.2.2. BACTERIOSTÁTICOS	11
2.3.POR ESPECTRO	11
2.4.POR FAMILIA QUÍMICA	12
3. USO DE ANTIBIÓTICOS	19
3.1.ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO	19
3.1.1. USO EMPÍRICO Y DIRIGIDO	20
3.1.2. USO PROFILÁCTICO	21
3.2.TERAPÉUTICA	22
3.2.1. TERAPIA MÚLTIPLE	22
3.2.2. TERAPIA INTRAVENOSA (IV) Y VÍA ORAL (VO).....	24
3.2.3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	24
3.2.3.1. EFICACIA EN EL SITIO DE INFECCIÓN	25
3.3.USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS	26

3.3.1.	GENERALIDADES	26
3.3.2.	PROGRAMAS DE USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS.....		28
3.4.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)	28
3.5.	PANORAMA DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN MÉXICO	29
3.6.	EVIDENCIAS SOBRE EL USO DE ANTIBIÓTICOS Y SU RELACIÓN CON EL DESENLACE DEL PACIENTE HOSPITALIZADO.....		31
IV)	TABLA DE EVIDENCIA	33
V)	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
VI)	JUSTIFICACIÓN	35
VII)	OBJETIVOS	36
1.	OBJETIVO GENERAL	36
2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
VIII)	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	37
IX)	MÉTODO	37
1.	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	37
2.	MÉTODO	37
2.1.	MATERIAL	37
2.2.	CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA	37
2.3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	38
2.4.	VARIABLES Y SU MEDICIÓN	38
2.5.	PROCEDIMIENTO	39
2.5.1.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
2.6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	41
X)	RESULTADOS	42
XI)	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	51

XII) CONCLUSIONES	66
XIII) REFERENCIAS	67
XIV) ANEXOS	78
1. LISTA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	78

I) RESUMEN

En la última década, diversos estudios han reportado un mal uso de los antibióticos a nivel nacional, lo cual conlleva a desenlaces clínicos desfavorables durante la hospitalización. El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el uso de antibióticos con ayuda de GPCs y su relación con el desenlace clínico del paciente (mortalidad a 30 días, complicaciones, días de hospitalización, posibles infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) y no. de medicamentos) en un hospital privado de segundo nivel al sur de la CDMX. Se incluyeron 130 pacientes con diferentes diagnósticos de infección, siendo los más comunes las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), las gastroenteritis probablemente infecciosas (GEPIs) y las infecciones de vías urinarias (IVUs). Las familias de antibióticos más utilizadas fueron las cefalosporinas de tercera generación (26.3%) seguido de las fluoroquinolonas (21.3%) y los carbapenémicos (12.1%), todos antibióticos de amplio espectro. En el 33.8% de los pacientes evaluados se consideró su terapia antimicrobiana como racional, siendo la indicación errónea el principal problema. De manera general, se observó una mayor mortalidad a 30 días, más complicaciones de la enfermedad y mayor incidencia de IAAs en aquellos pacientes en los cuales su uso fue clasificado como irracional. Los pacientes cuyo uso de antibióticos no fue adecuado, presentaron un mayor número de medicamentos consumidos, así como un mayor número de días de hospitalización. Sin embargo, esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en cuanto al número de medicamentos consumidos en la población geriátrica. ($p=0.0086$)

II) INTRODUCCIÓN

Desde su introducción hace ya más de 70 años, los antibióticos han sido pilar de la medicina moderna, sirviendo no sólo para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, sino también en un sinnúmero de procedimientos médicos, tales como procedimientos quirúrgicos, trasplantes, cesáreas, entre otros. También han sido utilizados como prevención en pacientes inmunocomprometidos. [1]

Los antibióticos son muy diferentes a todos los demás medicamentos, pues no sólo tienen un efecto sobre el individuo que los ingiere, sino que también afectan a toda la comunidad donde se consumen. [2] Tan sólo en el ambiente hospitalario, su uso genera una presión selectiva sobre la microbiota comunitaria, aumentando la frecuencia de infecciones nosocomiales asociadas a cepas resistentes. Esto, a su vez, conlleva otros problemas como un mayor costo de hospitalización y, de manera general, un pobre desenlace clínico en el paciente. [3]

La ya crisis mundial de la resistencia bacteriana se agrava con la disminución en el desarrollo de nuevos antibióticos, siendo los lipopéptidos una de las últimas familias introducidas al mercado. [4]

Esto pone en evidencia no el hecho de la falta de desarrollo de nuevos antibióticos, sino la necesidad de usar correctamente los que ya tenemos. Para esto último, es necesaria la generación de nueva información de su uso a nivel nacional, así como del impacto que su uso inadecuado tiene sobre el paciente en hospitalización.

III) MARCO TEÓRICO

1. Generalidades de los antibióticos

1.1. Definición de antibiótico

Los términos *antimicrobiano*, *antibiótico* y *agente antiinfeccioso* engloban una gran variedad de agentes farmacéuticos, entre ellos medicamentos antibacterianos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios; de los cuales los primeros son los más utilizados. [5]

Etimológicamente el término antibiótico proviene del francés *antibiotique* formado del prefijo anti-, que significa contra, y del griego *biotikos*, derivado de *bios* que significa vida. [6] Originalmente, hace ya varias décadas, se definió a un antibiótico como una sustancia producida por un microorganismo [7], o de origen biológico [8], que a bajas concentraciones puede inhibir el crecimiento o incluso ser letal para otros microorganismos. [9] Sin embargo, esta definición se queda corta en tiempos modernos, pues faltaría incluir a aquellos antibióticos que han sido obtenidos total o parcialmente por medios sintéticos. [6]

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), un antibiótico es simple y sencillamente un medicamento utilizado para tratar y prevenir las infecciones bacterianas. [10]

1.2. Historia e importancia de los antibióticos

Los antibióticos son probablemente la forma más exitosa de quimioterapia que ha existido durante toda la historia de la humanidad. De tal manera que no es necesario hacer énfasis en la cantidad de vidas que han salvado pues actualmente se utilizan en un sinnúmero de procedimientos médicos y siguen contribuyendo al control

de enfermedades infecciosas que, por muchos siglos, fueron principal causa de muerte a nivel mundial. [11]

La edad antigua

De manera contraria al paradigma común de que la exposición del ser humano a antibióticos ha ocurrido únicamente en los últimos 100 años, diversas investigaciones han demostrado la exposición de restos humanos a antibióticos a lo largo de la historia de la humanidad. Trazas de tetraciclinas han sido detectadas en restos de huesos humanos encontrados en la región del Nilo que datan desde la ocupación romana de Egipto (30 a.C – 642 d.C). [12, 13] La única explicación lógica es que estas trazas de antibiótico hayan llegado ahí debido a la dieta de estos humanos y se piensa que esta ingesta era un factor de protección contra enfermedades infecciosas en esta población en particular. [14] Otro ejemplo es el descubrimiento de la artemisinina, un poderoso antipalúdico que fue aislado por primera vez de las plantas de *Artemisia* en 1970, pero utilizado como remedio herbolario durante milenios en la medicina tradicional china. [15] De la misma manera, existen también referencias históricas sobre los beneficios del uso de pan mohoso para el tratamiento de las infecciones de piel en civilizaciones como el antiguo Egipto, China, Serbia, Grecia y Roma. [16]

La edad moderna

Fue el descubrimiento de pequeños organismos vivos, o *animálculos*, por parte de Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723) en 1676 lo que dicta el nacimiento de la bacteriología. A finales del siglo XIX, Robert Koch (1843-1910) y Louis Pasteur

(1822-1895) logran establecer la relación entre especies de bacterias y distintas enfermedades. [16]

A inicios del siglo XX, la propagación de enfermedades como la sífilis y la gonorrea llevaron al estudio y experimentación de distintos tratamientos. La administración sistemática o local de metales pesados como el arsénico, bismuto y el mercurio se volvió un tratamiento común en la época para estas enfermedades y, aunque los pacientes solían mejorar, su administración resultaba ser particularmente dolorosa y altamente tóxica. [16, 17]

La era de oro del antibiótico

La piocinasa, que fue preparada por primera vez en 1899 por Rudolf Emmerich (1856-1914) y Oscar Low (1844-1941) a partir de un sobrenadante de *Pseudomonas aeruginosa*, fue el primer antibiótico utilizado para tratar infecciosas en un ámbito hospitalario. Sin embargo, se abandonó el tratamiento debido a que la preparación de la forma farmacéutica en sí resultaba particularmente tóxica y los resultados fueron poco consistentes. [18]

No fue hasta los trabajos de Paul Ehrlich (1854-1915) que la era del antibiótico realmente comenzó cuando éste reportó los efectos antimicrobianos de algunos colorantes. Su búsqueda por la *bala mágica*, un compuesto capaz de matar un grupo en específico de microorganismos, finalmente dio frutos en 1909 con el descubrimiento del Salvarsán; el primer agente antimicrobiano moderno, un antipalúdico utilizado en el tratamiento de la Sífilis. El salvarsán junto con su derivado más soluble y menos tóxico, Neosalvarsán, gozaron de ser los

medicamentos más prescritos de aquel entonces durante casi 30 años hasta la introducción de la penicilina en 1940. [19]

Las bases sentadas por Paul Ehrlich en investigación terapéutica dieron lugar a la identificación de miles de compuestos con actividad biológica durante esos años; claro ejemplo es el primer antimicrobiano de tipo sulfonamida, un profármaco llamado Prontosil sintetizado por primera vez en 1932. La incapacidad de patentar las sulfonamidas (debido a que ya se usaban en colorantes), su fácil y barata producción, y la facilidad de modificarlas estructuralmente llevaron a la producción en masa éstas y sus derivados. [18]

En el caso de la penicilina, ésta no fue comercializada en masa sino hasta 1945, después de que unos científicos en Oxford pudieran purificarla en cantidades suficientes como para hacer posible su investigación clínica. Sin embargo, ésta ya había sido utilizada con bastante éxito durante la segunda guerra mundial. [20]

Estos antibióticos mencionados sentaron las bases para el descubrimiento de nuevos antimicrobianos. El método de investigación, utilizado por varios científicos a través de los siguientes años, resultó en el descubrimiento y síntesis de nuevos antibióticos, como las quinolonas [11] Así pues, durante casi 100 años, el ser humano ha gozado de la protección de estos medicamentos.

El fin de la era del antibiótico

Incluso antes de la comercialización de la penicilina, ya existía evidencia que sugería que las bacterias tenían una enzima capaz de degradarla. Sin embargo, en un principio la comunidad científica tenía una visión optimista en cuanto a la resistencia antimicrobiana. [21, 22]

Hoy en día, la OMS ha declarado la resistencia bacteriana como una de las mayores emergencias, poniendo en riesgo la salud mundial y la vida de cualquier persona. [23] Tal es el caso de ciertas enterobacterias que hoy en día se han vuelto resistentes no sólo a penicilina, sino a penicilinas sintéticas, cefalosporinas y los nuevos carbapenémicos. [24]

Aunado a esto, en las últimas décadas no se han descubierto grandes familias de nuevos antibióticos. Realmente, la respuesta del ser humano ante la resistencia bacteriana ha sido la modificación de antibióticos ya existentes.

La resistencia bacteriana, así como la falta de desarrollo de nuevos antibióticos, podrían llevarnos a una era post antimicrobiana donde infecciones comunes y lesiones leves podrían matar nuevamente. [25]

2. Clasificación de los antibióticos

Hoy en día existen distintas maneras de clasificar los antibióticos, pero las maneras más comunes de hacerlo se basan en sus estructuras moleculares, mecanismo de acción y espectro. Algunas otras clasificaciones toman en cuenta la vía de administración (inyectable, oral, tópico). Antibióticos dentro de la misma clase, o con estructuras moleculares parecidas, normalmente presentarán patrones similares de eficacia, toxicidad y perfil de reacciones adversas a medicamentos (RAMs). [6]

2.1. Por su mecanismo de acción

La gran mayoría de los antibióticos están dirigidos a inhibir la síntesis de alguna proteína estructural en la bacteria, o bien, alguna vía metabólica: **(Figura 1.1)**

- **Inhibición de la síntesis de la pared celular**
- **Rompimiento de la membrana celular o inhibición de su función**
- **Inhibición de la función de ácidos nucleicos**
- **Inhibición de la síntesis proteica**
- **Bloqueo de vías metabólicas esenciales [6]**

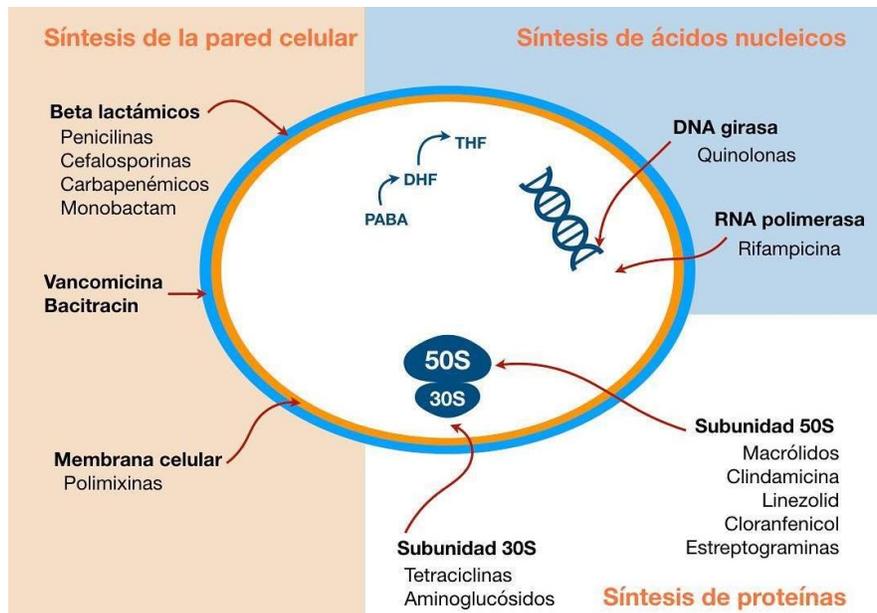


Figura 1.1. Sobre el sitio de acción de distintos antibióticos. [26]

Inhibición de la síntesis de la pared celular

Muchas de las bacterias tienen una pared celular compuesta principalmente de peptidoglicano, anteriormente conocido como mureína; ésta tiene la función, entre otras, de proteger a la célula de cambios bruscos de presión osmótica.

Para que la bacteria pueda permanecer viva, necesita sintetizar este compuesto de su pared celular utilizando enzimas transglicosilasas y transpeptidasas; también conocidas como proteínas de unión a penicilina (PBP). Los antibióticos como los betalactámicos inhiben a las PBP y, por tanto, la síntesis de peptidoglicano. [27]

Rompimiento de la membrana celular o inhibición de su función

La clase de antibióticos que daña la membrana celular depende de la composición lipídica de ésta. Por lo que estos antibióticos suelen ser específicos contra ciertas cepas o especies. Como, por ejemplo, la daptomicina despolariza aquellas membranas dependientes de calcio, deteniendo eventualmente la síntesis de macromoléculas. [28] Por otro lado, las polimixinas causan la desintegración de la membrana celular al unirse a la parte lipídica de los lipopolisacáridos de ésta. [29]

Inhibición de la función de ácidos nucleicos

Los antibióticos interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos principalmente al bloquear la replicación o la transcripción. En el caso de la replicación, este proceso requiere de helicasas; enzimas que desenrollan la clásica estructura de doble hélix del ADN. [30] Las quinolonas, por ejemplo, interfieren con la actividad de esta última enzima. [31] Otras enzimas sobre las cuales actúan los antibióticos son las topoisomerasas II y IV.

Inhibición de la síntesis proteica

Debido a la importancia que tienen las proteínas en las bacterias y en todos los seres vivos, cualquier agente que funcione bloqueando su síntesis actuará como un agente bacteriostático o bactericida. [6]

Los antibióticos que inhiben la síntesis proteica se dividen en dos:

- Inhibidores de la fracción ribosomal 50S. Entre ellos se encuentran antibióticos como los macrólidos, las lincosamidas, los fenicoles y el linezolid. [32]
- Inhibidores de la fracción ribosomal 30S. Actúan principalmente bloqueando el acceso de los RNAs de transferencia al ribosoma. Entre ellos se encuentran las tetraciclinas, los aminoglucósidos y otros. [33]

Finalmente, entre los inhibidores de los ribosomas, únicamente la clase de los aminoglucósidos suele ser bactericida; mientras que las demás familias son normalmente de uso bacteriostático.

Bloqueo de vías metabólicas esenciales

Algunos antibióticos como la trimetoprima y las sulfonamidas actúan como antagonistas para las enzimas de ciertas vías metabólicas bacteriana. En el caso del ácido fólico, necesario para el metabolismo de ácido nucleicos y aminoácidos, éste es muy parecido estructuralmente a las sulfonamidas; cuya administración termina por interrumpir la síntesis de las dos biomoléculas ya mencionadas. [34]

2.2. Por el efecto sobre la población bacteriana

Cabe recalcar que esta clasificación no es del todo absoluta y algunos agentes bactericidas pueden ser bacteriostáticos para cierto tipo de bacterias y viceversa. Aunado a esto, en la gran mayoría de los casos la distinción no suele ser significativa *in vivo*. Sin embargo, los agentes bactericidas se prefieren en el caso de infecciones serias que ponen en riesgo inmediato a la vida del paciente, tales como la endocarditis y la meningitis donde se busca alcanzar la cura de la infección de la manera más rápida posible. [5]

2.2.1. Bactericidas

Son aquellos antibióticos que logran matar a la población o a la bacteria en particular y normalmente lo hacen por medio de la inhibición de la síntesis de su pared celular. Entre algunos ejemplos de este tipo de antibióticos bactericidas se encuentran los betalactámicos, la daptomicina y las quinolonas. [9]

2.2.2. Bacteriostáticos

Aquellos antibióticos que inhiben el crecimiento de la población bacteriana. Algunos ejemplos son las sulfonamidas, tetraciclinas y los macrólidos; que actúan inhibiendo la síntesis proteica bacteriana. [9]

2.3. Por espectro

Un antibiótico puede ser clasificado en “amplio espectro” y “espectro reducido” dependiendo del rango de tipos o especies de bacterias a las cuales afecta. Por un lado, los antibióticos de espectro reducido son efectivos solamente contra un tipo

de bacterias en particular. Algunos ejemplos de este tipo de antibióticos son las primeras penicilinas, macrólidos y la vancomicina.

Por otro lado, los antibióticos de amplio espectro son activos contra un gran número de cepas de bacterias y, por tanto, pueden ser utilizados para tratar un gran número de procesos infecciosos; estos últimos son particularmente útiles en casos donde el agente etiológico no ha sido identificado. Algunos ejemplos son las aminopenicilinas, los aminoglucósidos, las cefalosporinas de segunda y tercera generación, las fluoroquinolonas y otras penicilinas sintéticas. [35]

2.4. Por familia química

Betalactámicos

Los miembros de esta clase de antibióticos contienen un anillo altamente reactivo conformado por tres átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. A este anillo se le conoce como anillo betalactámico. (**Figura 1.2**) Éstos interfieren con las PBP, esenciales en la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, comportándose como bactericidas y/o bacteriostáticos.

Entre ellos se encuentran principalmente las penicilinas, las cefalosporinas, los monobactámicos y los carbapenémicos. [36]

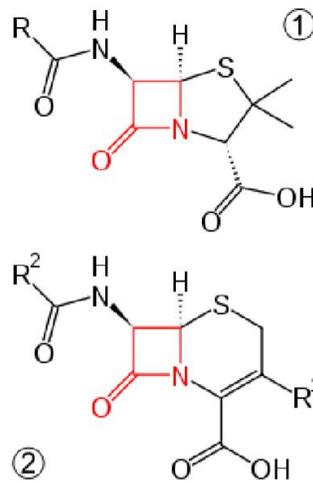


Figura 1.2 Estructura química del anillo betalactámico (rojo). 1. Estructura base de las penicilinas.
2. Estructura base de las cefalosporinas. [37]

Macrólidos

El primer antibiótico perteneciente a esta clase fue descubierto y aislado de *Streptomyces erythaeus* en 1952. Tienen un espectro más amplio que el de las penicilinas y muchas veces son administrados a aquellos pacientes alérgicos a éstas. Tienen un efecto ya sea bactericida o bacteriostático al inhibir la síntesis proteica bacteriana uniéndose al ribosoma. Algunos ejemplos de esta clase de antibióticos son la eritromicina, azitromicina y claritromicina. [38]

Tetraciclinas

La tetraciclina fue descubierta en 1945 a partir de un aislamiento proveniente de *Streptomyces sp.* El primer miembro de esta familia fue la clorotetraciclina. Así pues, los miembros de esta clase de antibióticos están formados por cuatro anillos de hidrocarburos. [39] (**Figura 1.3**) Actúan inhibiendo la síntesis proteica por medio

del ribosoma. Históricamente, los miembros de esta clase de antibióticos se dividen en generaciones dependiendo del método de síntesis. [40]

- Primera generación. Aquellos obtenidos por biosíntesis. Entre ellos se encuentran la tetraciclina, clorotetraciclina y la oxitetraciclina.
- Segunda generación. Son aquellos derivados de métodos semisintéticos. Entre ellos se encuentra la doxiciclina, metaciclina, minociclina y la rolitetraciclina.

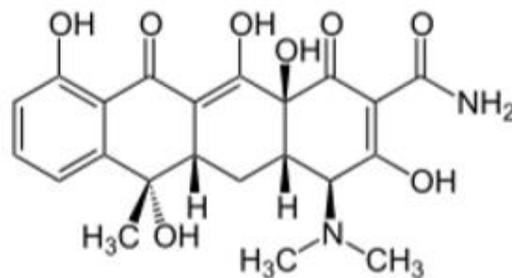


Figura 1.3. Estructura de la tetraciclina. [41]

Quinolonas

Esta clase primeramente fue descubierta en forma de ácido nalidíxico proveniente como impureza en la búsqueda de nuevos medicamentos contra la malaria durante los primeros años de la década de los 1960's.

Su estructura consiste normalmente de dos anillos. Desde su introducción hace casi 60 años, las quinolonas han sufrido diversas modificaciones a su estructura química; mejorando su biodisponibilidad, potencia y efectividad ante diversos tipos de enfermedades infecciosas. Generaciones recientes de quinolonas tienen un

tercer anillo agregado, lo que les permite extender su espectro de actividad; particularmente a bacterias anaerobias. [6] Algunos ejemplos representativos de esta clase de antibióticos actualmente son el ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

Aminoglucósidos

El primer antibiótico descubierto de esta clase fue la estreptomina, proveniente de un aislamiento de *Streptomyces griseus*; este último antibiótico ha sido ampliamente utilizado contra *Mycobacterium tuberculosis*, uno de los agentes causales de la tuberculosis. Los aminoglucósidos son 3-amino azúcares conectados por enlaces glicosídicos (**Figura 1.4**) y son de amplio espectro al inhibir la síntesis proteica por medio del ribosoma. Suelen ser efectivos contra bacilos gram negativos y algunas bacterias gram positivas. [6]

A pesar de ser efectiva, la estreptomina resultó ser altamente tóxica para los humanos, lo cual llevó a la necesidad de encontrar nuevos miembros de esta familia cuya efectividad para el tratamiento de las enfermedades infecciosas fuera la misma o mejor, pero su toxicidad fuera menor. Entre los miembros de esta familia se encuentran la gentamicina, neomicina, amikacina y tobramicina. [6]

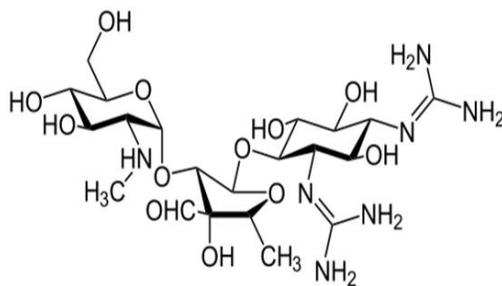


Figura 1.4. Estructura de la estreptomina. [42]

Sulfonamidas

Las sulfonamidas fueron el primer grupo de antibióticos que se utilizó en la medicina terapéutica. Estos antibióticos tienen un amplio espectro y son activos contra bacterias gram positivas y gram negativas tales como *Nocardia*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Chlamydia trachomatis* e incluso algunos protozoarios. [43] Las sulfonamidas son anti metabolitos sintéticos que terminan por inhibir la síntesis de ácido fólico.

Debido a su amplio espectro y su efectividad para tratar ciertas enfermedades infecciosas, las sulfonamidas alguna vez fueron antibióticos bastante populares. Sin embargo, la resistencia bacteriana, reacciones alérgicas y algunas reacciones adversas poco frecuentes pero graves, como el síndrome de Steven-Johnson y la anemia hemolítica, llevó a su desuso desde hace décadas. [44]

A pesar de esto, hace unos 20 años renació el interés en esta familia de antibióticos debido a una terapia combinada de sulfametoxazol con trimetoprima, una diaminopirimidina que también interviene con la síntesis del ácido fólico. La trimetoprima ha demostrado tener un efecto sinérgico de hasta 100 veces en combinación con las sulfonamidas. Esta combinación ha demostrado tener excelente actividad en contra de algunas cepas de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) y, además, la evidencia sugiere que debido al desuso de las sulfonamidas la resistencia contra esta combinación ha disminuido considerablemente. [45]

Glicopéptidos

El primer glicopéptido descubierto fue la vancomicina en 1952. [46] Naturalmente, los glicopéptidos están conformados por un péptido cíclico de 7 aminoácidos a los cuales están unidos 2 azúcares, (**Figura 1.5**) de ahí el nombre. [47]

En el 2009, la telavancina, un derivado glicopeptídico, se convirtió en el primer antibiótico de esta clase aprobado por la FDA desde la vancomicina; este antibiótico tiene un mecanismo de acción secundario a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana al provocar la despolarización de la membrana de manera similar a la daptomicina. [46]

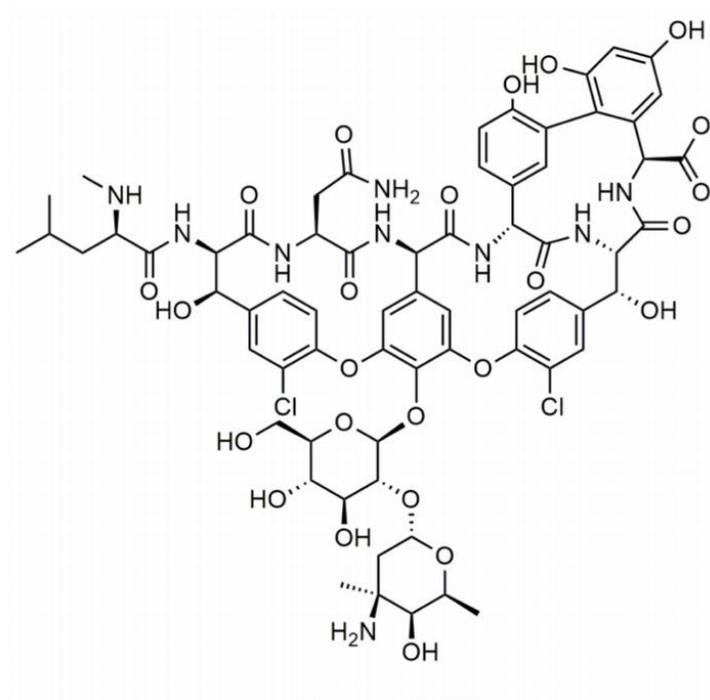


Figura 1.5 Estructura de la vancomicina. [46]

Oxazolidinonas

Las Oxazolidinonas son un grupo de antibióticos sintéticos aprobados para su uso apenas en el año 2000, con la entrada del Linezolid al mercado (**Figura 1.6**). Su mecanismo de acción aún no ha sido entendido del todo; sin embargo, se sabe que estos antibióticos inhiben la síntesis proteica al unirse al sitio P de la subunidad ribosomal 50S. Tiene un espectro amplio en contra de bacterias gram positivas, entre ellas MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (VRSA), enterococo resistente a vancomicina (VRE), neumococo resistente a penicilina (PRP) y otras bacterias anaerobias. [48]

El linezolid es utilizado para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y de la piel causadas por patógenos gram positivos. [49] Además, las Oxazolidinonas representan un tratamiento ideal para el tratamiento de infecciones de herida quirúrgica, pues se distribuyen fácil y rápidamente hacia los tejidos como el hueso, pulmones y el líquido cefalorraquídeo. A pesar de que han de mostrado ser una clase de antibióticos relativamente segura, RAMs como mielosupresión, anemia y trombocitopenia se han presentado en tratamientos prolongados. [48]

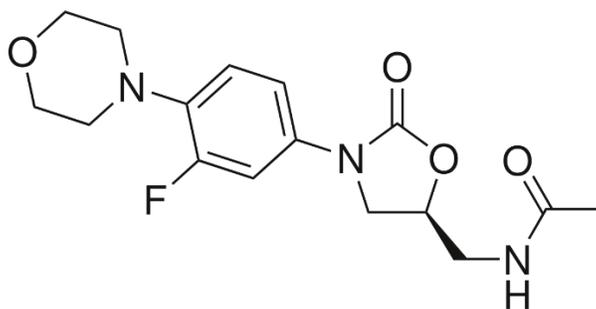


Figura 1.6. Estructura química del Linezolid. [50]

3. Uso de antibióticos

3.1. Elección del antibiótico

La correcta elección de la terapia antimicrobiana a utilizar comienza con un diagnóstico adecuado de la infección. Esto incluye definir el sitio de infección y al paciente (grupo vulnerable, comorbilidades, situación de inmunocompromiso, alergias, uso anterior de antibióticos, etc.) y establecer, de ser posible, un diagnóstico microbiológico; es decir, la identificación del agente causal.

Así pues, cabe mencionar que es crítico identificar al agente patógeno en muchas infecciones que ponen en riesgo la vida del paciente y que normalmente requerirán de un tiempo prologando de terapia antimicrobiana. Algunos ejemplos de este tipo de enfermedades son la endocarditis, artritis séptica y la meningitis.

De igual manera, aunque el diagnóstico microbiológico debe hacerse con base en cultivos o identificación serológica del agente causal, muchas veces el agente puede inferirse con base en el cuadro clínico del paciente en la ausencia de este tipo de pruebas de laboratorio. Por ejemplo, se sabe que la celulitis está frecuentemente asociada a *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.* [51]

Con respecto al tiempo de inicio de la terapia antimicrobiana, éste debe ser definido por la urgencia de la situación. Por un lado, en pacientes críticos como aquellos en choque séptico o pacientes febriles con neutropenia o meningitis la terapia empírica debe ser iniciada inmediatamente después o durante la toma de muestras para el aislamiento del agente etiológico.

Sin embargo, en pacientes clínicamente estables sin gran riesgo, el inicio de la terapia antimicrobiana debe de retrasarse hasta que se hayan obtenido las muestras necesarias para la identificación del agente. De no ser así, un inicio prematuro de la terapia puede llevar a la falta de identificación del agente patológico y, por tanto, una pobre elección de la terapia antimicrobiana definitiva. [5]

3.1.1. Uso empírico y dirigido

Debido a que los resultados de un cultivo microbiano no se obtienen hasta 24-72 horas después de la muestra, el inicio de una terapia antimicrobiana es normalmente empírico. Se deben de tomar en cuenta los signos y síntomas, así como la presentación clínica del cuadro infeccioso. [5]

Continuamente se ha demostrado que una terapia antimicrobiana inadecuada para el tratamiento de enfermedades infecciosas está relacionada con un pobre desenlace clínico del paciente; aumentando los índices mortalidad y morbilidad, así como los días de hospitalización. [52, 53]

Una aproximación clínica común es la utilización de antibióticos de amplio espectro como terapia empírica inicial con la intención de cubrir posibles agentes patógenos comúnmente asociados con el cuadro clínico en cuestión. Como ejemplo, en un adulto joven con meningitis de otra manera totalmente sano, los patógenos más probables de haber causado la infección son *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, por lo que el tratamiento empírico inicial con una cefalosporina de tercera generación más vancomicina sería adecuado, por lo menos hasta que se obtenga más información sobre el aislamiento. [54]

En el caso de las infecciones que ocurren en el ambiente hospitalario, infecciones nosocomiales o también conocidas como infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) (como la bacteremia asociada a catéter, la neumonía asociada a la ventilación y las infecciones del tracto urinario asociadas a catéter) son normalmente causadas por microorganismos resistentes como MRSA y *Pseudomonas aeruginosa*; esto debido a la presión selectiva que causa el uso frecuente de antimicrobianos en el ambiente hospitalario. Para el tratamiento empírico de este tipo de infecciones se debe considerar lo siguiente:

- Sitio de infección y los microorganismos probables de haber causado el cuadro.
- Conocimiento de infecciones recurrentes pasadas
- Patrones de resistencia locales

Por último, una vez que los cultivos y aislamientos provenientes de laboratorio hayan logrado identificar al agente etiológico y se tengan los resultados del antibiograma, cualquier posibilidad de reducir el espectro del antibiótico de uno amplio a reducido debe aprovecharse. A esto se le conoce como desescalamiento de la terapia antimicrobiana y es de suma importancia pues suele reducir la incidencia de RAMs, costos y la emergencia de la resistencia bacteriana. [55]

3.1.2. Uso profiláctico

Los casos en los cuales es adecuada la utilización de antibióticos con el fin de prevenir una infección bacteriana son los siguientes:

- Profilaxis quirúrgica
- Profilaxis en pacientes con inmunocompromiso
- Profilaxis para procedimiento dental en pacientes susceptibles a endocarditis bacteriana
- Lesiones con gran probabilidad de infección

En el caso de la profilaxis quirúrgica, ésta se utiliza para reducir la incidencia de infecciones postquirúrgicas del sitio de incisión. Pacientes que se vayan a someter a un procedimiento asociado a altas tasas de infección, procedimientos de inserción de material protético y/o procedimientos asociados a infecciones graves deberán recibir profilaxis antimicrobiana. Cabe mencionar que es de suma importancia la elección del antibiótico, pues éste debe cubrir los posibles patógenos capaces de colonizar el sitio de incisión (con base en la microbiota habitual) y estar presente en concentraciones adecuadas una vez que ésta se realice. En la gran mayoría de los casos, la duración de la profilaxis antimicrobiana no debe durar más allá de 24 horas después del procedimiento. [56]

3.2. Terapéutica

3.2.1. Terapia múltiple

Aunque en la gran mayoría de los casos la monoterapia antimicrobiana es preferible, la combinación de dos o más agentes antimicrobianos es recomendada en algunas situaciones:

- **Cuando los antibióticos utilizados presentan una actividad sinérgica contra el microorganismo en cuestión.**

La sinergia significa que, al ser evaluados *in vitro*, dos antibióticos juntos presentan un mayor efecto que la suma de los efectos de ambos antibióticos evaluados por separado. [57] Por ejemplo, la combinación de ciertos antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos muestran actividad sinérgica en contra una gran variedad de bacterias tanto gram positivas como gram negativas; el tratamiento de la endocarditis causada por *Enterococcus spp.* es una combinación de penicilina con gentamicina. [58]

- **Cuando pacientes clínicamente críticos requieren terapia antimicrobiana empírica urgente y es necesario abarcar varios posibles patógenos.**

Se utiliza para asegurar que al menos uno de los antibióticos administrados es activo contra el agente etiológico sospechado. Por ejemplo, cuando un paciente que lleva hospitalizado varias semanas desarrolla un episodio de bacteremia, se recomienda normalmente como terapia empírica una combinación de antibióticos, sobre todo cuyo espectro cubra a *Pseudomonas spp.*

- **Cuando es necesario extender el espectro más allá del proporcionado por un solo antibiótico.**

Por ejemplo, cuando se sospecha que la infección en cuestión es causa de diferentes agentes etiológicos.

3.2.2. Terapia Intravenosa (IV) y Vía Oral (VO)

En el ámbito hospitalario la gran mayoría de los pacientes reciben el tratamiento antimicrobiano por medio de la vía IV, lo cual normalmente está definido por la gravedad de la infección. Sin embargo, los pacientes con infecciones leves a moderadas que hayan sido hospitalizados por una causa secundaria a esta (ej. deshidratación moderada secundaria a una gastroenteritis probablemente infecciosa) y que además toleran la vía oral, son excelentes candidatos para continuar su tratamiento con base en antibióticos de alta biodisponibilidad oral. A esto último se le conoce como desescalamiento IV a VO y está documentado que reduce la incidencia de las RAMs asociadas a la administración IV de antibióticos (ej. flebitis) y el costo de hospitalización por paciente. [59]

Algunos antibióticos con excelente biodisponibilidad oral son las fluoroquinolonas, linezolid, trimetoprima y sulfametoxazol, y el metronidazol. En el caso de infecciones más graves, como aquellas del sistema nervioso central (SNC), el desescalamiento IV a VO no es recomendado. [5]

3.2.3. Respuesta al tratamiento

Es posible evaluar la respuesta al tratamiento antimicrobiano utilizando parámetros tanto clínicos como microbiológicos. Entre los parámetros clínicos se encuentran los signos y síntomas (ej. reducción o desaparición de la fiebre o febrícula), valores de laboratorio (ej. conteo leucocitario) y hallazgos radiológicos (ej. reducción del absceso).

Por otro lado, los parámetros microbiológicos hacen referencia a la presencia de un microorganismo patógeno en los resultados del aislamiento. (ej. presencia o no de la bacteria en hemocultivo). En el caso de la bacteremia, la respuesta al tratamiento se evalúa principalmente de esta manera, pues la ausencia de bacterias en el torrente sanguíneo es tan importante como la mejoría clínica del paciente. [60]

3.2.3.1. Eficacia en el sitio de infección

Además de poseer actividad antimicrobiana *in vitro* y de alcanzar niveles plasmáticos adecuados, la eficacia de un tratamiento antibiótico también está definida por su capacidad de alcanzar concentraciones iguales o mayores a la concentración mínima inhibitoria (MIC) en el sitio de infección, que es la concentración más baja a la cual un antibiótico presenta su actividad bactericida o bacteriostática en una población bacteriana. Esto es de igual importancia en el caso de la profilaxis quirúrgica.

Así pues, las concentraciones de antimicrobiano en algunos fluidos y tejidos tales como el fluido ocular, líquido cefalorraquídeo, próstata y hueso, suelen ser mucho menores a aquellas alcanzadas en el plasma. Como ejemplo: las cefalosporinas de segunda generación, así como los macrólidos, no cruzan la barrera hematoencefálica, por lo cual no son recomendados para infecciones del SNC. Las fluoroquinolonas alcanzan altas concentraciones en la próstata, por lo cual son ideales para el tratamiento de la prostatitis. [61] La daptomicina no es útil en el tratamiento de la neumonía, pues es inutilizada por los surfactantes pulmonares. [62] También, muchos antibióticos son menos activos en los ambientes de bajo pH, bajo oxígeno y de alto contenido proteico de los abscesos, por lo que su drenaje está recomendado para aumentar la eficacia del tratamiento antimicrobiano. [57]

3.3. Uso racional de antibióticos

3.3.1. Generalidades

En 1985, la OMS definió que el uso racional de medicamentos es la elección del medicamento en cuestión, así como su posología y duración, de acuerdo a lo establecido por las guías de práctica clínica (**apartado 3.4**); además, esta elección debe ser la más adecuada para el paciente y sus necesidades clínicas al menor costo posible para él y la comunidad. [63] Tomando en cuenta lo anterior, el uso irracional de un medicamento (cualquier uso no acorde a la definición anterior) no sólo se puede dar en su fase de prescripción, sino en cualquier parte del proceso de uso de medicamentos tal como la elección, dispensación, preparación o administración del medicamento en cuestión. Los siguientes son algunos tipos frecuentes de uso irracional de medicamentos: [64, 65]

- Polifarmacia injustificada
- Medicamento no recetado de acuerdo a directrices clínicas
- Autoprescripción
- Preparación inadecuada de medicamento intravenoso
- Uso de algún medicamento caro cuando había una alternativa a menor precio y de igual eficacia y seguridad

En el caso particular de los antimicrobianos el uso racional se vuelve un concepto de aún más complejidad, pues la resistencia antimicrobiana (**apartado 4**) debe ser tomada en cuenta. Se define al uso racional de antibióticos como la selección adecuada en forma, dosis y duración del agente antimicrobiano que conlleve al

mejor resultado posible para el paciente y que tenga un impacto mínimo en la generación de resistencia a los antibióticos dentro de la comunidad. [66]

Los antimicrobianos como cualquier otro medicamento pueden ser utilizados inapropiadamente y el médico tratante puede elegir erróneamente el antibiótico con base en el diagnóstico clínico, patrones de resistencia y/o costo. La elección inadecuada del antibiótico, su dosis, frecuencia o duración del tratamiento no sólo conlleva recursos y dinero desperdiciado, mayor incidencia de RAMs y un pobre desenlace clínico, sino también contribuye a la incipiente generación de resistencia bacteriana. Algunos ejemplos más comunes de uso inadecuado de antibióticos son los siguientes: [5, 67]

- Tratamiento antibacteriano de enfermedades respiratorias o gastrointestinales leves que no requieren uso de antibióticos o suelen ser autolimitantes
- Tratamiento de infecciones virales con antibióticos
- Tratamiento prologando de la terapia empírica sin evidencia clara de infección
- El uso de un antibiótico de amplio espectro cuando uno de espectro reducido hubiera sido suficiente
- Dosis incorrecta (sobredosis o infradosis) o duración incorrecta.
- Terapia profiláctica prolongada
- No reducir el espectro del antibiótico una vez que el agente etiológico se ha identificado
- El uso injustificado de antibióticos novedosos

3.3.2. Programas de Uso Racional de Antibióticos

“*Antimicrobial stewardship programs*” es el término anglosajón con el cual se le conoce a estos programas; según la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), se les define como un programa sistémico y racional con un enfoque en el uso de antibióticos que busca obtener el mejor resultado clínico posible para el paciente en el ámbito hospitalario. [68]

Este tipo de programas tienen como objetivo reducir la incidencia de la resistencia bacteriana, disminuir el uso innecesario de antibióticos, mejorar el desenlace clínico de los pacientes que requieran antibióticos, disminuir el costo de hospitalización y promover el uso costo-efectivo de los antimicrobianos. [69] De manera general, éstos están formados por un grupo multidisciplinario, normalmente apoyado por farmacéuticos clínicos y médicos infectólogos, que implementan diversas intervenciones políticas, educativas y de seguridad sobre el uso de antibióticos.

Así pues, los beneficios de la implementación de este tipo de programas están ampliamente documentados sobre todo en hospitales de diversos países de Europa y Estados Unidos. A pesar de esto y del creciente problema de la resistencia bacteriana a nivel mundial, este tipo de programas aún no ha sido implementado íntegramente en hospitales del sistema de salud nacional.

3.4. Guías de práctica clínica (GPC)

En la actual era de la medicina basada en evidencia, las guías de práctica clínica deberían de ser herramienta esencial en el tratamiento de cualquier paciente con una enfermedad infecciosa. Éstas tienen como objetivo sintetizar el mayor grado

de evidencia actual sobre algún cuadro clínico, implementando recomendaciones en cuanto al diagnóstico, prevención, tratamiento y seguimiento de una enfermedad o de un microorganismo en particular.

Sin embargo, este tipo de guías clínicas, sobre todo aquellas provenientes de otros países, deben ser leídas y aplicadas en el contexto propio del paciente; tomando en cuenta sus características demográficas, respuesta al tratamiento, acceso y costo a antimicrobianos (cuadro básico), patrones de resistencia locales, entre otros. [70]

Éstas normalmente son realizadas por organismos con renombre nacional o internacional. En este último ámbito, son reconocidas las GPC de organismos como la OMS, la IDSA y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE). Este último utiliza para la elaboración de sus GPCs las revisiones sistemáticas de Cochrane.

En México, las GPCs difundidas por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) tienen como objetivo ser referente nacional homologado con base en información actualizada y basada en evidencia científica. [71] Son ampliamente utilizadas sobre todo en el sistema público de salud.

3.5. Panorama del uso de antibióticos en México

Los antibióticos son de los medicamentos más vendidos en México. **(figura 1.7)** En cuanto a la regulación de su venta, ésta era bastante laxa antes del 2010, año en el cual se implementaron nuevas políticas restrictivas en cuanto a su venta. Los antibióticos normalmente se adquirían de manera *over the counter* (OTC), sin la necesidad de ninguna prescripción. [72] Wirtz y colaboradores estimaron que,

antes del 2010, el 47% de las ventas de antibióticos se llevaba a cabo sin prescripción médica. Naturalmente, durante estos años existió una gran prevalencia de un uso injustificado de antimicrobianos. [73]

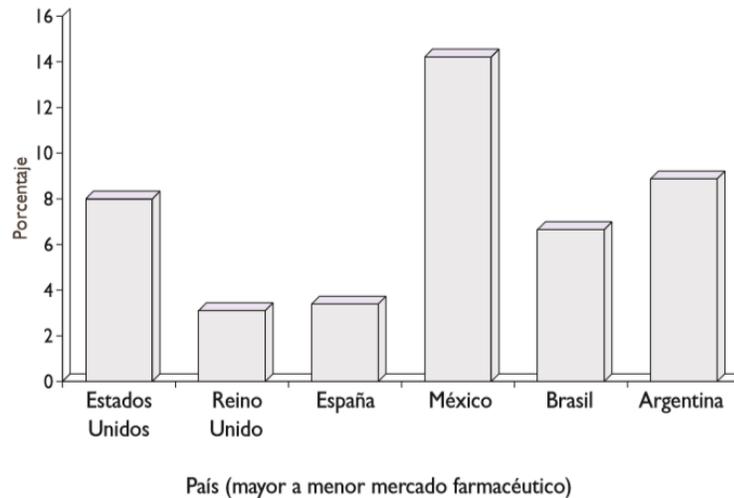


Figura 1.7. Porcentaje de los antimicrobianos en el mercado anual de medicamentos. [74]

En México, existe evidencia de un elevado uso de antibióticos [73] y su uso irracional en la atención primaria. [75, 76] Aunado a esto, se ha reportado múltiples veces el uso excesivo de antimicrobianos de amplio espectro. [77]

En el tema del tratamiento antimicrobiano de las diarreas agudas, diversos estudios han reportado el uso incorrecto e injustificado de antibióticos, sobre todo en menores de cinco años de edad. [78, 79] De igual manera, existe evidencia sobre su uso incorrecto en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas, donde pocas veces realmente se justifica el tratamiento antimicrobiano. [80]

Finalmente, una revisión sistemática elaborada por Wirtz y colaboradores sobre el uso de medicamentos en México, halló que los once artículos incluidos sobre terapia antimicrobiana reportaron un uso irracional. [81] La evidencia encontrada

hasta ahora pone en duda la correcta práctica de prescripción de antimicrobianos a nivel nacional, haciendo evidente la necesidad de nueva información en cuanto al tema.

3.6. Evidencias sobre el uso de antibióticos y su relación con el desenlace del paciente hospitalizado

Las variables utilizadas para medir el impacto de una intervención, sobre todo en estudios comparativos, son llamadas *outcomes* o desenlaces. La OMS define a un desenlace como un cambio en la salud del individuo que es atribuible a una intervención o series de intervenciones. [82] En el caso del paciente hospitalizado, la mortalidad a 30 días y los días de hospitalización son comúnmente utilizados como variables de desenlace; sin embargo, un estudio puede no limitarse a estas últimas. [83]

En la época actual, el uso irracional de antimicrobianos ya ha comenzado a traer sus primeras consecuencias. Los hospitales a nivel mundial ya describen peores desenlaces clínicos que hace algunos años, muchas veces atribuible a este fenómeno. [84]

De manera general, la mala prescripción de antibióticos, así como su uso excesivo, continuamente se ha relacionado con diversos problemas como la emergencia de la resistencia bacteriana y un aumento en la mortalidad, así como en los días y costos de hospitalización. [85, 86] Por ejemplo, en pacientes pediátricos con neumonía se ha relacionado significativamente la prescripción irracional con la mortalidad del paciente. [87]

En México, a pesar de la abundancia de estudios descriptivos, existe una falta de publicaciones que correlacionen el uso de antibióticos con el desenlace clínico del paciente hospitalizado.

No.	Autor	Año y Lugar	Nombre y revista	Método	Resultados	Conclusiones
1	Hashemi S. & RajabiM	2013. Irán	Irrational Antibiotic Prescribing a Local Issue or Global Concern?. Experimental an Clinical Sciences Journal	Estudio retrospectivo multicéntrico de prescripciones en clínicas y hospitales	Los antibióticos más prescritos son: Penicilinas (40%), cefalosporinas (24%), macrólidos (15.3%) y fluoroquinolonas. (6.5%) El diagnóstico más común fueron enfermedades el tracto respiratorio superior. En la gran mayoría de los casos, el antibiótico no está justificado o simplemente es diferente al sugerido por las guías de práctica clínica.	La prescripción de antibiótico fue injustificada en el 42.7% de los 600 casos en estudio (n=600 recomendado por la OMS)
2	Dambrava et al.,	2008. España	Adherence to guidelines empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome	Observacional prospectivo	829 pacientes en estudio. Se identificó el agente causal en 39.2% de los casos. El 84.5% de los casos de estudio tenían adherencia a las GPCs. Para el grupo con adherencia y el de no adherencia, respectivamente: Media de días de hospitalización: 7.6 y 10.4. Mortalidad: 3.0% y 10.6%	Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que presentó adherencia a las GPCs y aquel que no en mortalidad y días de hospitalización
3	Rossio R et al.,	2015. Italia	Adherence to antibiotic treatment guidelines and outcomes in the hospitalized elderly different types of penumonia	Estudio prospectivo de un registro nacional (REPOSI)	El tratamiento se estudió en 317 pacientes con neumonía. Sólo el 38.8% recibió tratamiento justificado por las GPCs.	No se encontró relación entre el apego a las GPCs y el desenlace clínico del paciente.
4	McCullough et al.,	2017. Australia	Antibiotics for Acute Respiratory Infections (ACR) in general practice: Comparison of Prescribing Rates with Guidelines Recommendations	Estudio retrospectivo de 5 años de una base de datos a nivel nacional	Alrededor de 5.97 millones de casos (5.69-6.24) de infecciones respiratorias agudas por año fueron tratadas con antibióticos. A pesar de que en bronquitis/bronquiolitis no se recomienda el uso de antibióticos, la tasa de prescripción fue del 85% y de influenza del 11%. De haberse seguido las recomendaciones, los casos en los cuales se hubieran usado antibióticos hubiera sido de 0.61-1.36 millones de casos por año	Los antibióticos son prescritos a una razón de 4-9 veces más de lo necesario según las GPCs
5	Chandrananth et al.,	2016. Melbourne, Australia	Impact of adherence to local antibiotic prophylaxis guidelines on infection outcome after total hip or knee arthroplasty	Retrospectivo observacional de dos años y medio de tres hospitales metropolitanos. Recomendaciones de las guías australianas	De los 1019 casos, el 61.3% siguió un apego a las GPCs. La tasa total de infección fue del 2.7%, mientras que en aquellos cuyo tratamiento profiláctico se apegaba a las guías fue del 1.7%	El no apego a las GPCs incrementó la incidencia de infecciones en el sitio quirúrgico.

No.	Autor	Año y Lugar	Nombre y revista	Método	Resultados	Conclusiones
6	Gasson J, Blockman M & Willems B.	2018. South Africa	Antibiotic prescribing practice and adherence to guidelines in primary care in the Cape Town Metro District, South Africa	Estudio retrospectivo de expediente clínico de Abril a Mayo de 2016.	De los 654 pacientes incluidos, el 68,7% recibió antibióticos. El apego a GPCs fue del 45.1%. Las causas más comunes de apego fueron diagnóstico no específico (30.5%), antibiótico no requerido (21.6%), dosificación incorrecta (12.9%), medicamento incorrecto (11.5%) o duración incorrecta (9.5%)	El estudio demuestra una pobre adherencia a GPCs.
7	Pelález-Ballestas et al.,	2003. México	Use of antibiotics in upper respiratory infections on patients under 16 years old in private ambulatory medicine	Estudio retrospectivo de una base de datos. De 1997 a 1998 se incluyeron todas las recetas por IVRA	Se estudiaron 30,889 prescripciones. El diagnóstico más común fue de faringitis (41%), rinofarinitis o resfriado común (24.6%), amigdalitis (16.3%) y bronquitis (4.8%). Se usó antibióticos en el 77.5% de los casos. Los antibióticos más usados fueron amoxicilina (16.8%), amoxicilina + clavulánico (10.7%), penicilina (8.5%), claritromicina (6.8%), cefalexina (5.6%).	El mayor grupo terapéutico fue el de las cefalosporinas (27%). Se tienden a prescribir más antibióticos en pacientes pediátricos menores a un año. Los especialistas médicos tienden a prescribir menos antibióticos ($p < 0.05$)., Uso promedio de 1.8 antibióticos por paciente
8	Perdomo A. O	2014. México	Estudio de uso de antibióticos en medicina interna del Hospital General de Chimalhuacán, Edo. México	Observacional transversal descriptivo	Se evaluaron 187 perfiles farmacoterapéuticos. La DMII fue la comorbilidad más común (44%). Cada paciente recibe 1.7 antibióticos. Las cefalosporinas fueron la familia de más uso (36%),	El antibiótico más prescrito fue la ceftriaxona. El 20 % de las prescripciones presentaron duplicidad terapéutica en cuanto a antibióticos. No otras conclusiones de importancia
9	Wirtz V. et al.,	2008. México	Medicines in Mexico: systematic review of research of access and use	Revisión sistemática. Se incluyeron 12 artículos referentes a antibióticos de 1990 a 2004	Todos fueron artículos sobre el sistema de salud pública. Los 12 artículos reportaron un uso irracional de antibióticos. 4 encontraron que en menos de 10% de los casos la antibioticoterapia fue justificada y en un 1/3 de los casos se usaron durante más de 5 días; lo que incrementa el riesgo de resistencia a antibióticos o RAMs.	Falta de información en revistas en cuanto a uso y sobre todo acceso a antibióticos

V) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel nacional, se ha reportado que en el primer nivel de atención entre 60-80% de los diagnósticos de gastroenteritis e infecciones de vías aéreas superiores recibieron antibióticos, a pesar de que su uso sólo estaba justificado en el 10-15% de los pacientes. También, se ha reportado en diversos estudios las altas tasas de resistencia de microorganismos asociados a infecciones nosocomiales. Finalmente, en la última década, estudios de uso de medicamentos a nivel nacional han reportado una mala práctica de prescripción de antibióticos.

Aunado a esto, el uso inadecuado de antibióticos se ha relacionado continuamente con problemas en atención a la salud; tales como generación de resistencia bacteriana, aumento en los costos de hospitalización, estancia hospitalaria, morbilidad y mortalidad.

VI) JUSTIFICACIÓN

Según la OMS, los estudios de uso de antibióticos en hospitales permiten comparar las instituciones de uno o varios países pertenecientes a la organización, de tal manera que se puedan establecer directrices para la prescripción de antimicrobianos. Además, la organización ha declarado que no es posible resolver el problema mundial de la resistencia bacteriana sin antes abordar el tema del uso irracional de antibióticos, tanto en el ámbito público como privado del país.

A pesar de esto, existe una escasez de publicaciones recientes en México, sobre todo de aquellas provenientes del sistema de salud privado. Es por ello necesaria la generación de nueva evidencia que no esté sesgada por las limitaciones de costo y acceso del cuadro básico de medicamentos del sistema público de salud y que

permita caracterizar la situación nacional para hacer frente a problemas incipientes relacionados con el uso de antimicrobianos.

VII) OBJETIVOS

1. Objetivo general

- Evaluar el uso de antibióticos con ayuda de GPCs y su relación con el desenlace clínico del paciente (mortalidad a 30 días, complicaciones, días de hospitalización, posibles IAAS y no. de medicamentos) en un hospital privado al sur de la CDMX.

2. Objetivos específicos

- Obtener la información epidemiológica de los pacientes incluidos en el estudio debido a un diagnóstico inicial de infección.
- Obtener la frecuencia de uso de los distintos antibióticos prescritos en las diferentes poblaciones en estudio.
- Definir la racionalidad de uso de antibiótico con la ayuda de GPCs nacionales para los distintos diagnósticos de infección.
- Reportar si existe una relación entre el no. de antibióticos consumidos durante la estancia hospitalaria y el número de días de hospitalización.

VIII) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta de investigación: ¿Es el uso de antibióticos en enfermedades infecciosas un factor que influye en el desenlace clínico del paciente hospitalizado en un hospital al sur de la CDMX?

IX) MÉTODO

1. Diseño de investigación

Tipo de estudio: Transversal y descriptivo.

Población: Pacientes hospitalizados durante los meses de septiembre a diciembre de 2018 y que hayan ingresado con diagnóstico inicial de infección.

2. Método

2.1. Material

- Expediente clínico electrónico
 - Indicaciones médicas
 - Evolución del paciente
 - Datos de enfermería
- Datos de gabinete y de laboratorio
- Perfil farmacoterapéutico

2.2. Cálculo del tamaño de la muestra

En el 2014, la OMS reportó que, en países en vía de desarrollo, el uso de antibióticos en el ámbito privado es adecuado en alrededor del 30% de los pacientes: [88]

$$n = \frac{Z \times P \times Q}{d^2}$$

$$\alpha = 0.05; Z = 1.96; P = 0.3; Q = 0.7$$

$$d^2 = 0.0064$$

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.7 \times 0.3}{0.0064} = 126$$

2.3. Criterios de inclusión y exclusión

- **Inclusión**

- Pacientes que hayan ingresado con un diagnóstico inicial de infección.

- **Exclusión**

- Pacientes embarazadas
- Pacientes con neutropenia

2.4. Variables y su medición

Tabla de variables descriptivas

No	Variable	Definición	Operacionalidad
1	Sexo	Sobre el sexo del paciente en cuestión. Hombre o mujer	Frecuencia y porcentaje
2	Edad	Edad en años del paciente en estudio	Media y desviación estándar o mediana y rango
3	Grupo de edad	Grupo de edad la cual pertenece el paciente. Pediátricos (menores de 18 años), adultos (18 a 65 años) y geriátricos (mayores de 65 años)	Frecuencia y porcentaje
4	Peso	Masa corporal total del individuo en kilogramos	Media y desviación estándar o mediana y rango
5	Talla	Altura del paciente en cuestión en metros	Media y desviación estándar o mediana y rango
6	Alergias	Alergias a familias de antibióticos especificadas por el paciente. Descripción de la población total.	Frecuencia y porcentaje
7	Diagnóstico inicial	Diagnóstico de infección por el cual fue admitido como ingreso el paciente en estudio	Frecuencia y porcentaje
8	Uso de antibióticos	Frecuencia de uso individual o por familias de antibióticos.	Frecuencia y porcentaje
10	SRAMs	Sospechas de reacciones adversas que hayan sido reportadas durante la hospitalización del paciente por la administración de un antibiótico	Frecuencia y porcentaje

Tabla a. Sobre las variables descriptivas en estudio, así como su definición y operacionalidad.

Tabla sobre las variables de uso racional y desenlace clínico

No	Variable	Conceptualización	Operacionalidad
1	Uso racional	La racionalidad de uso de antibióticos en la paciente toma en cuenta los siguientes puntos: indicación, dosis, vía, frecuencia, duración, indicación de cultivos, desescalamiento y duplicidad. Se define como racional o no racional	Frecuencia y porcentaje
2	Días de hospitalización	Número de días que permaneció el paciente en el hospital desde su ingreso hasta el día de alta.	Media y desviación estándar
3	Mortalidad a los 30 días	Frecuencia de defunciones a los 30 días de ingreso	Frecuencia y porcentaje
4	Complicaciones	Se entiende como complicación a la persistencia sintomática, resistencia a la mejoría, cambios de terapia empírica no justificados y a la evolución sistemática del foco inicial (ej. Bacteremia)	Frecuencia y porcentaje
5	No. de medicamentos	Número de medicamentos que recibió el paciente durante toda la hospitalización	Media y desviación estándar
6	Posibles IAAS	Posibles infecciones asociadas a la atención de la salud detectadas durante la estadía del paciente. Ej. Neumonías nosocomiales, IVUs asociadas a catéter e infección por <i>C. difficile</i>	Frecuencia y porcentaje

Tabla b. Sobre las variables de desenlace clínico, así como la racionalidad de uso.

2.5. Procedimiento

Se definieron los criterios de inclusión y exclusión, así como las variables. Una vez definido lo anterior, se pasó a identificar los pacientes que serían incluidos en el estudio por medio de la base de datos electrónica del hospital. Aplicando los criterios de eliminación definidos a priori, se incluyeron un total de 130 pacientes de diferentes edades y diagnósticos de infección. Para fines de este estudio, se excluyeron las pacientes embarazadas y pacientes que hayan ingresado con motivo de procedimiento quirúrgico, pues el uso adecuado de antibióticos en profilaxis quirúrgico, involucra diferentes variables y deberá ser analizado posteriormente en un estudio aparte.

Por medio del expediente electrónico de cada paciente identificado, se recopilaron los datos epidemiológicos (sexo, edad, peso, talla, alergias, diagnóstico y otros) de cada uno de los pacientes; los datos fueron ingresados en una base de datos electrónica diseñada para el presente estudio en Microsoft Excel.

Asimismo, con apoyo en las notas de evolución e indicaciones médicas de cada individuo se identificaron variables como el número de medicamentos, número de antibióticos, días de hospitalización, posibles complicaciones de la enfermedad, posibles SRAMs y posibles IAAS. Se definió si la terapia antibiótica fue mono, doble, triple, cuádruple o más. También, se identificaron posibles duplicidades con base en tablas y espectro terapéutico.

Una vez obtenida la información del tratamiento antimicrobiano en cada paciente, se procedió a evaluar su uso contra GPCs, principalmente nacionales. **(anexo 1)** Para evaluar la racionalidad de uso de antibióticos en cada paciente, y a falta de datos de susceptibilidad locales, se tomaron en cuenta los siguientes puntos:

- Indicación del antibiótico (tomando en cuenta posibles fallas renales)
- Dosis adecuada (tomando en cuenta posibles fallas renales)
- Vía adecuada
- Frecuencia adecuada
- Duración adecuada
- Indicación de cultivos necesarios
- Desescalamiento antibiótico adecuado (En caso de datos microbiológicos)
- Duplicidad terapéutica

Finalmente, se pasó a describir a la población y la frecuencia final de uso de antibióticos y, con base en los objetivos generales, específicos y secundarios, se diseñaron las tablas de resultados. Para reportar el impacto de la racionalidad de antibióticos, se realizó una T de student entre los grupos de uso racional y no racional para las variables de días de hospitalización y número de medicamentos. Este último análisis se realizó por grupo de edad.

2.5.1. Análisis estadístico

Primeramente, para la descripción de todas las variables cuantitativas en cada una de las poblaciones se realizó una prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov. Dependiendo de si los datos se comportaron de manera normal o no, se utilizó la media y la mediana, respectivamente, para la descripción de la variable.

Para el número de medicamentos y los días de hospitalización, se realizó una t de student entre grupos de uso racional y no racional por población. La diferencia intra grupos se consideró significativa con una significancia del 5%.

2.6. Consideraciones éticas

El presente protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación, así como el Comité de Ética en Investigación de Operadora de Hospital Angeles S.A de C.V con número de registro HAP2445

X) RESULTADOS

Variable	Datos epidemiológicos de la población			
	General	Pediátricos	Adultos	Adultos mayores
	130 (100)	43 (33)	61 (47)	26 (20)
Sexo				
Masculino - n (%)	61 (46.9)	22 (51.2)	23 (37.7)	16 (61.5)
Femenino - n (%)	69 (53.1)	21 (48.8)	38 (62.3)	10 (38.5)
Edad - años	36.9 ± 28.3	4 (1 - 17)	40.7 ± 13.7	79.3 ± 8.5
Peso - kg	65 (8.4 - 103)	16.5 (12.8 - 80)	72.6 ± 13.5	68.3 ± 12.8
Talla - m	1.60 (0.70 - 1.78)	1.10 ± 0.30	1.65 (1.55 - 1.78)	1.60 ± 0.10
Alergias - n (%)	23 (17.7)	4 (9.3)	16 (26.2)	3 (11.5)
Penicilinas	9 (39.1)	3 (75)	6 (37.6)	0
Sulfonamidas	5 (21.7)	0	3 (18.7)	2 (66.7)
Fluoroquinolonas	3 (13)	0	3 (18.7)	0
Otros	6 (26.2)	1 (25)	4 (25)	1 (33.3)
Comorbilidades - n (%)	44 (43)	3 (7)	20 (32.8)	21 (80.8)
Enfermedades hipertensivas	21 (47.7)	0	7 (35)	14 (66.7)
Diabetes Mellitus	17 (38.6)	0	6 (30)	11 (52.4)
EPOC	5 (11.4)	0	2 (10)	3 (14.3)
Otros	13 (29.5)	3 (100)	5 (25)	5 (23.8)
Diagnóstico - n (%)				
Infección gastrointestinal	40 (30.8)	15 (34.9)	21 (34.4)	4 (15.4)
IVU	30 (23.1)	8 (18.6)	15 (24.6)	7 (27.0)
NAC	28 (21.5)	10 (23.3)	9 (14.8)	9 (34.6)
IVAS	13 (10)	8 (18.6)	5 (8.2)	0
Otros	19 (14.6)	2 (4.6)	11 (18)	6 (23)
Días de hospitalización - días	5 (2 - 30)	4 (2 - 26)	4 (2 - 16)	6.5 (4 - 20)
Interconsulta con infectología - n (%)	16 (12.3)	9 (20.9)	6 (9.8)	1 (3.8)
Pacientes en terapia intermedia - n (%)	32 (24.6)	0	14 (23)	18 (69.2)
Pacientes que hayan cursado procedimiento quirúrgico - n (%)	21 (16.2)	5 (11.6)	13 (21.3)	3 (11.5)
Pacientes con cultivo - n (%)	54 (41.5)	15 (34.9)	27 (44.3)	12 (46.2)
Pacientes con SRAM - n (%)	4 (3)	0	3 (4.9)	1 (3.8)

Tabla 1. Datos epidemiológicos de la población. Datos epidemiológicos para las tres principales subpoblaciones en estudio, así como de manera general. *Las variables están descritas de la siguiente manera: media ± desviación estándar o mediana (rango), al menos que se especifique lo contrario.*

Se evaluaron un total de 130 pacientes, de los cuales el 53.1% es de sexo femenino. De estos pacientes, 33% corresponde a pediátricos, el 61% a adultos y el 20% a adultos mayores de 65 años (geriátricos). La **tabla 1** muestra esta distribución, así como las variables descritas a continuación para cada una de estas subpoblaciones.

De manera general, el 17.7% de los pacientes reportó una alergia medicamentosa. De estos pacientes alérgicos, los alérgenos reportados más comunes fueron las penicilinas (39.1%), las sulfonamidas (21.7%) y las fluoroquinolonas (13.0%).

Del total de pacientes, en el 43% se detectó algún tipo de comorbilidad, siendo este porcentaje aún mayor en pacientes geriátricos (80.8%). Las enfermedades hipertensivas fueron las más frecuentes (47.7%) seguido de la diabetes mellitus (38.6%).

De los 130 casos totales evaluados, las frecuencias de los diagnósticos de ingreso son las siguientes: Infecciones gastrointestinales (30.8%), IVUs (23.1%), NAC (21.5%), IVAS (10.0%), infecciones de piel y tejidos blandos (6.9%), infecciones del tracto respiratorio inferior (3.8%), sepsis (3.1%) e infecciones bucales o cardiovasculares (1.6%).

Los días de hospitalización van desde los 2 hasta los 3 días, siendo la mediana de estos de 5. Del total de pacientes, 24.6% fue ingresado en terapia intermedia, 16.2% cursó algún tipo de procedimiento quirúrgico y el 12.3% requirió de una o más consultas con un especialista en infectología. Asimismo, al 41.5% le fueron indicados cultivos y sólo 3 de 130 presentaron alguna SRAM.

En total, se prescribieron 240 antibióticos para los 130 pacientes en estudio. Las familias de antimicrobianos más prescritas fueron las cefalosporinas de tercera generación (26.3%), seguido de las quinolonas (21.3%) y los carbapenémicos (12.1%). (**Tabla 2**).

Tabla. Frecuencia de uso de antibióticos

Familia de antibiótico	n	Frecuencia
Cefalosporina tercera	63	26.3
Quinolonas	51	21.3
Carbapenems	29	12.1
Nitroimidazoles	17	7.1
Antivirales	12	5.0
Macrólidos	10	4.2
Glucopépidos	10	4.2
Penicilinas	9	3.8
Lincosamida	7	2.9
Antifungicos	7	2.9
Aminoglucósidos	6	2.5
Oxazolidonas	5	2.1
Cefalosporina nueva	4	1.7
TMP/SMX	3	1.3
Cefalosporina segunda	2	0.8
Rifamicinas	2	0.8
Lipopéptido	1	0.4
Nitrofuranos	1	0.4
Glicilciclinas	1	0.4
Total	240	100.0

Tabla 2. Frecuencia de los antibióticos prescritos (N=240) ordenados de mayor

a menor frecuencia para los 130 pacientes en estudio.

Las **gráficas 1-4** muestran la frecuencia de uso de antibióticos por diagnósticos de infección más comunes. Para el caso de las infecciones gastrointestinales (n=40) se prescribieron un total de 58 antibióticos. Los antibióticos más comúnmente utilizados fueron la ceftriaxona (29.3%) seguido del ciprofloxacino (27.6%) y el metronidazol (19.0%). (**gráfico 1**)

En el caso de las IVUs (n=30) se hicieron 46 prescripciones de antibióticos, donde los más comunes fueron la ceftriaxona, ertapenem y ciprofloxacino, con una frecuencia de uso respectiva de 28.3%, 19.6% y 8.7%. (**gráfico 2**)

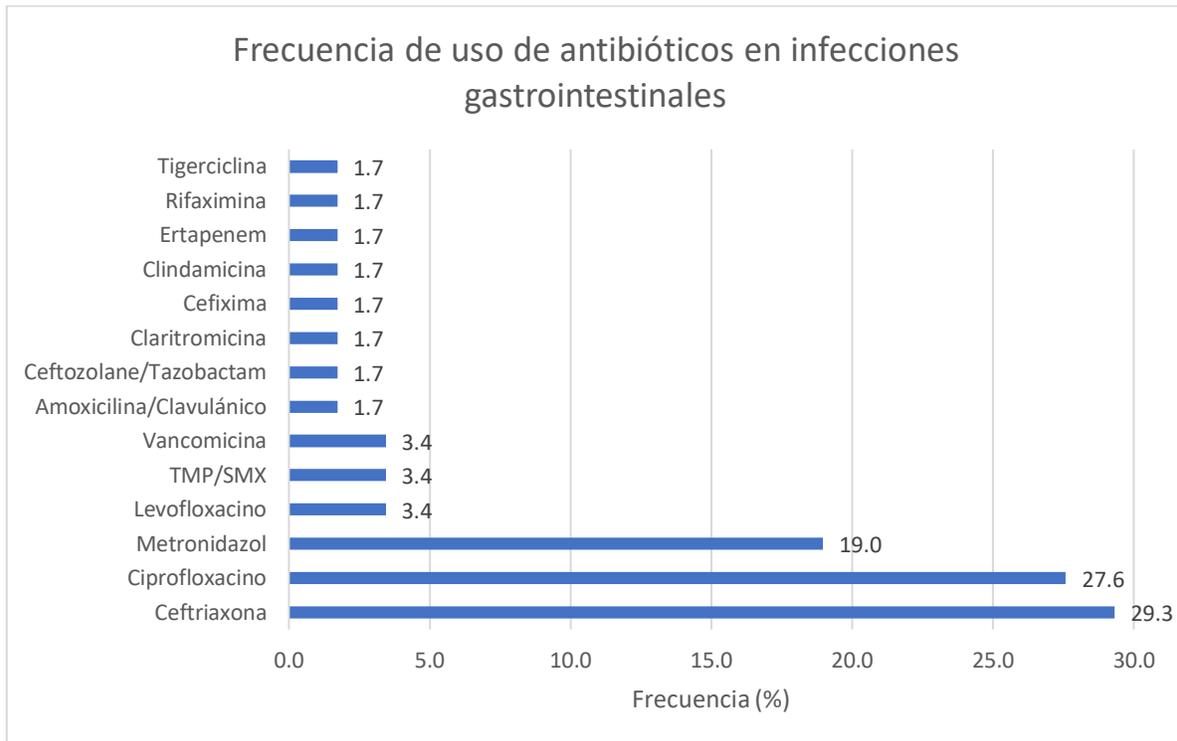


Gráfico 1. Frecuencia de uso de antibióticos prescritos para infecciones gastrointestinales (N=58)

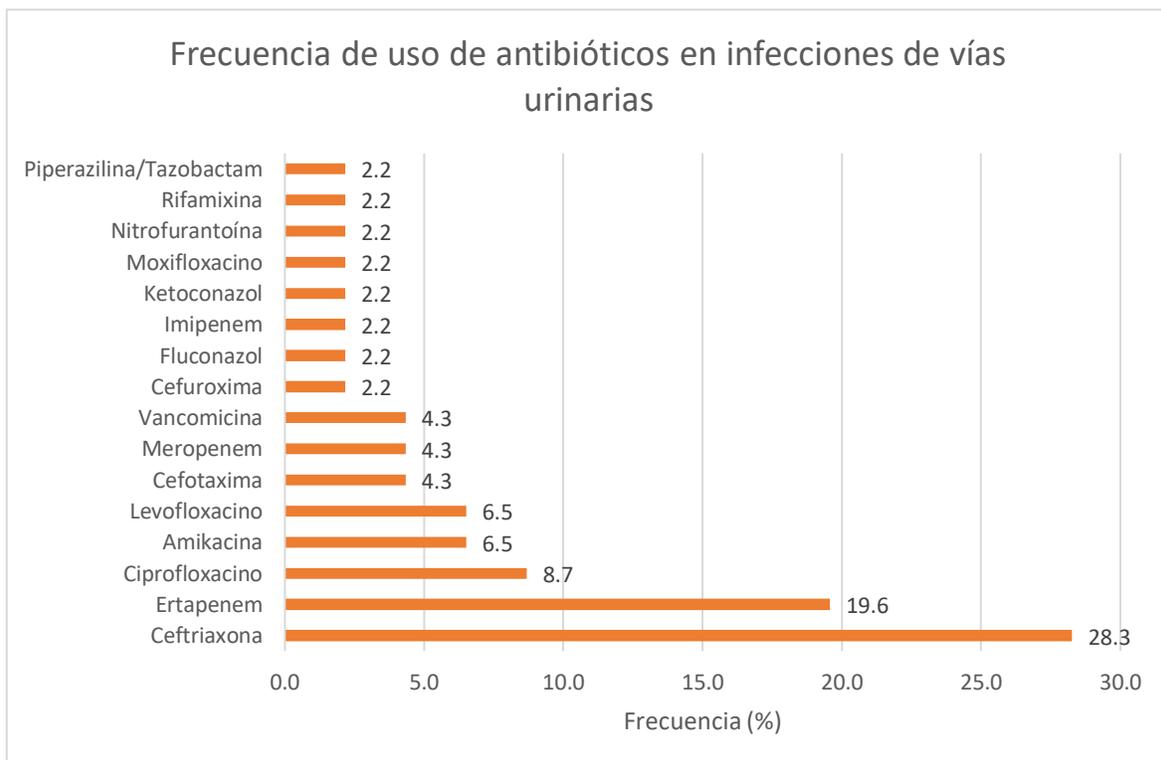


Gráfico 2. Frecuencia de uso de los antibióticos prescritos en IVUs. (N=46)

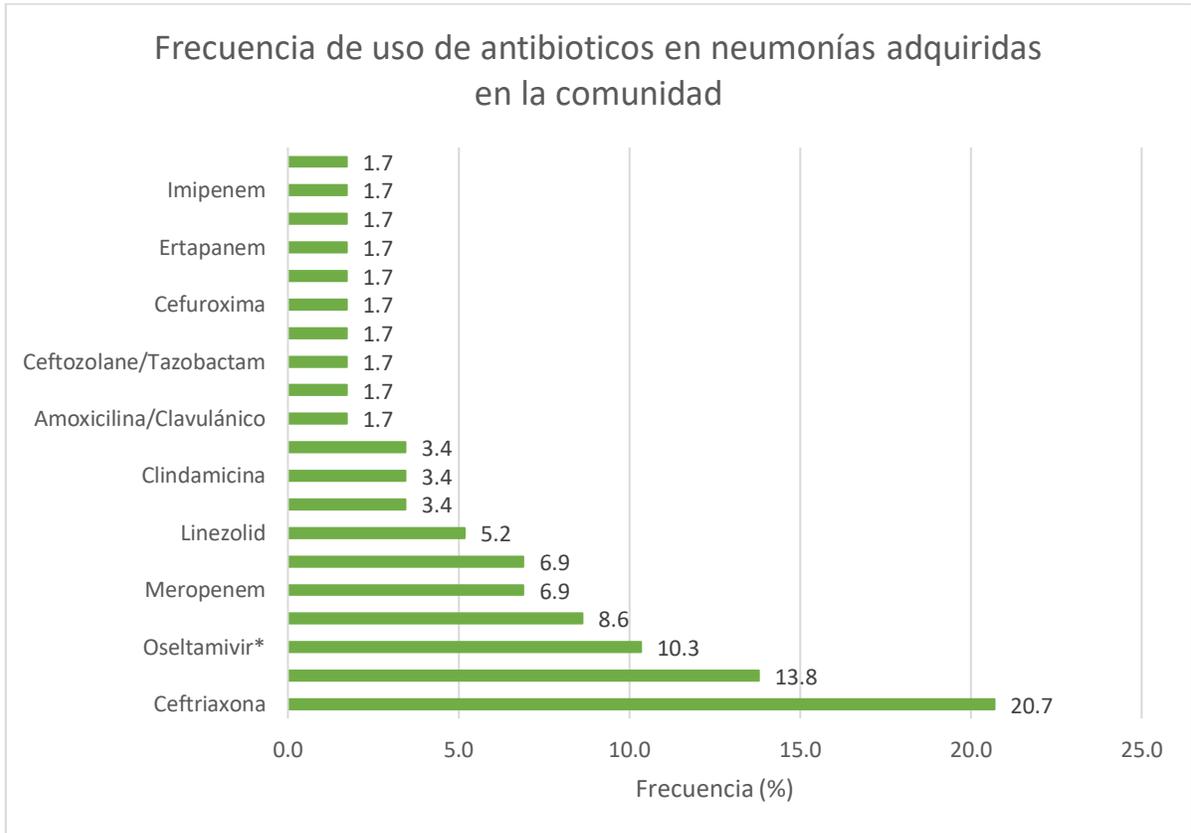


Gráfico 3. Frecuencia de uso de antibióticos prescritos en neumonías adquiridas en la comunidad.

(N=58) * = antiviral

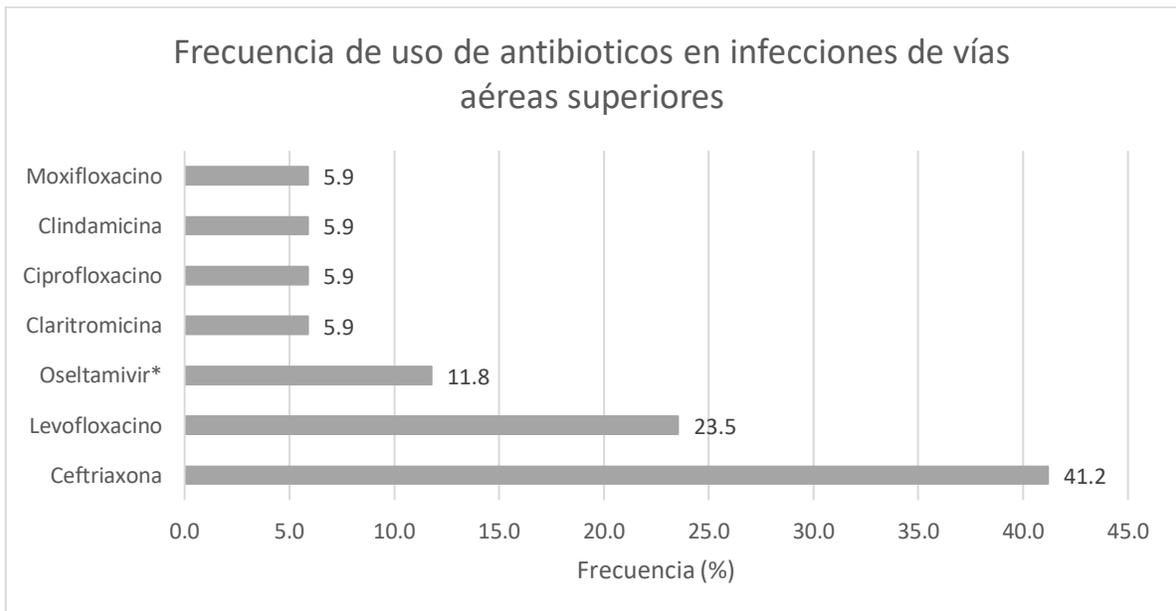


Gráfico 4. Frecuencia de uso de antibióticos prescritos en IVAS. (N=17) * = antiviral

En el caso de las neumonías adquiridas en la comunidad fueron prescritos en total 58 antibióticos, siendo los más frecuentes los siguientes: ceftriaxona (20.7%), levofloxacino (13.8%) y claritromicina (8.6%). **(gráfico 3)**

Por último, el **gráfico 4** muestra los antibióticos más frecuentemente prescritos en IVAS (N=17). Nuevamente, los más comunes son la ceftriaxona (41.2%) y levofloxacino (23.5%)

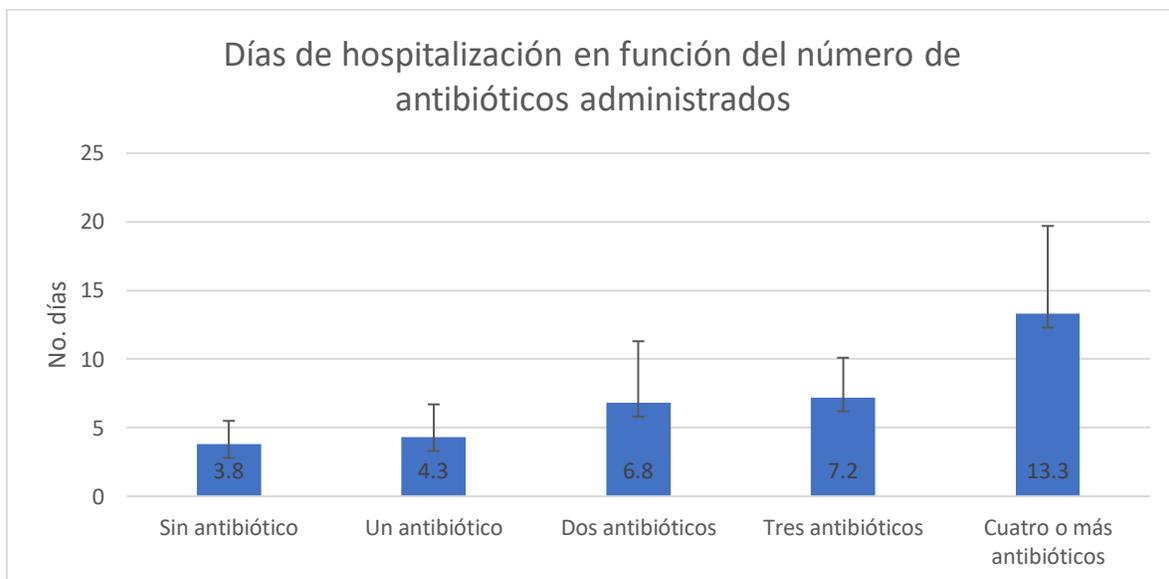


Gráfico 5. Las desviaciones estándar para los días de hospitalización de cada uno de los tipos de terapia antimicrobiana son los siguientes: 1.7, 2.4, 4.5, 2.9 y 6.4 para sin antibiótico (n=6), un antibiótico (n=66), dos antibióticos (n=32), tres antibióticos (n=14) y cuatro o más antibióticos (n=12), respectivamente.

Del total de pacientes, el 4.6% no recibió antibióticos, 50.8% recibió monoterapia, 24.6% terapia doble, 10.8% terapia triple y el 9.2% recibió cuatro o más antibióticos. La media de los días de hospitalización, junto con sus desviaciones estándar, fueron las siguientes respectivamente: 3.8 ± 1.7 , 4.3 ± 2.4 , 6.8 ± 4.5 , 7.2 ± 2.9 y 13.3 ± 6.4 . (gráfico 5)

Tabla. Terapia antimicrobiana, duplicidad y racionalidad.

Terapia	n (%)	Duplicidad terapéutica	Racionalidad
0-2 antibióticos	104 (80)	3 (2.9)	42 (41.6)
3 o más antibióticos	26 (20)	8 (32)	1 (3.8)

Tabla 3. Tabla donde se especifica el tipo de terapia de manera dicotómica junto a las variables de racionalidad y duplicidad terapéutica.

En 20% de los pacientes se prescribieron tres o más antibióticos durante su estancia. A pesar de esto, sólo se justificó su uso en un paciente. Además, la duplicidad terapéutica fue 10 veces más frecuente en este grupo que en aquel donde sólo se utilizaron hasta dos antibióticos. (Tabla 3).

Tabla. Racionalidad de uso de antibiótico por tipo de diagnóstico

Uso	Todos los diagnósticos	Gastroenteritis	IVUs	NAC	IVAS
Racional - n (%)	44 (33.8)	5 (12.5)	13 (43.3)	17 (60.7)	6 (50)
No racional -n (%)	86 (66.2)	35 (87.5)	17 (56.7)	11 (39.3)	6 (50)
Indicación errónea	69 (80.2)	28 (80)	11 (64.7)	10 (90.9)	6 (100)
Dosis inadecuada	6 (7.0)	1 (2.9)	3 (17.6)	1 (9.1)	0
Vía inadecuada	3 (3.5)	3 (8.6)	0	0	0
Frecuencia errónea	5 (5.8)	1 (2.9)	2 (11.8)	1 (9.1)	0
Duración inadecuada	7 (8.1)	1 (2.9)	2 (11.8)	2 (18.2)	0
Falta de cultivos necesarios	8 (9.3)	0	2 (11.8)	6 (54.5)	0
Desescalamiento inadecuado	15 (17.4)	1 (2.9)	8 (47.1)	2 (18.2)	0
Duplicidad terapéutica	13 (15.1)	5 (14.3)	1 (5.9)	0	1 (16.7)

Tabla 4. Los datos correspondientes están expresados en frecuencias y porcentajes, así como se indica en la tabla.

La **tabla 4** muestra la racionalidad de uso por antibiótico tanto de manera general como por diagnóstico principal. De la antibioticoterapia de 130, 33.8% se clasificó como racional y el 66.2% como no racional. En el caso de las gastroenteritis, sólo el 12.5% se clasificó como racional.

El índice de racionalidad más alto fue el de las NAC (60.7%) seguido de las IVAS (50%) así como le de las IVUs (43.3%). De manera general, y para cada una de las infecciones el problema más común fue la falta de indicación de uno o más antibióticos prescritos durante la farmacoterapia del paciente. Cabe mencionar que los criterios de irracionalidad no son mutuamente excluyentes y un sólo paciente pudo haber presentado uno o más de éstos.

Tabla. Impacto de la racionalidad de uso de antibióticos sobre el desenlace clínico del paciente.

Variable/población	Pediátricos			Adultos			Geriátricos		
	R	NR	valor de p	R	NR	valor de p	R	NR	valor de p
Días de hospitalización - días	17 (39.5)	26 (60.5)	NA	17 (27.9)	44 (72.1)	NA	10 (38.5)	16 (61.5)	NA
Días de hospitalización - días	4.5 ± 2.3	6.5 ± 6.1	0.1373	4.7 ± 3.0	5.8 ± 3.5	0.2163	6.7 ± 4.5	9.8 ± 7.6	0.2021
Mortalidad - n (%)	0	0	NA	0	0	NA	0	1 (6.25)	NA
Complicaciones del curso de la enfermedad - n (%)	3 (17.6)	8 (30.8)		3 (17.6)	14 (31.8)		1 (10.0)	8 (50.0)	
No. de medicamentos - n	6.8 ± 3.5	7.8 ± 4.3	0.389	8.1 ± 5.8	10.7 ± 4.5	0.1072	9.5 ± 3.2	16.8 ± 9.1	0.0086
Posibles IAAS	0	0	NA	0	2 (4.5)	NA	0	2 (12.5)	NA

Tabla 5. Los datos se encuentran expresados en medias y desviaciones estándar, así como frecuencias y porcentajes donde es indicado.

En cuanto al impacto de la racionalidad, éste se evaluó por grupo poblacional. De manera general, sólo se presentó una defunción, el cual fue un paciente geriátrico cuyo tratamiento antibiótico fue considerado no racional. Asimismo, las complicaciones del curso de la enfermedad tendieron a ser más frecuentes en aquellos pacientes cuyo tratamiento fue clasificado como no racional. Se

identificaron 4 posibles IAAs, todas en el grupo no racional, de las cuales 3 fueron neumonías nosocomiales y la restante una infección por *C. difficile*.

En cuanto a los días de hospitalización y el número de medicamentos, se observó una tendencia: aquellos pacientes cuyo tratamiento no fue racional, presentaron un mayor número de medicamentos administrados y un mayor número de días de hospitalización. Para confirmar esto último, se realizó una t de student intragrupo. La diferencia entre el grupo de uso racional y el no racional fue estadísticamente significativa en el número de medicamentos en pacientes geriátricos ($p=0.0086$)

XI) DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Sobre la población en estudio

De manera general, los diagnósticos más comunes de ingreso en este hospital de segundo nivel de atención fueron las infecciones gastrointestinales, las IVUs y las NACs y las IVAS. **(tabla 1)**. Similarmente, esto coincide con las tres primeras causas de enfermedad a nivel nacional reportadas por el INEGI en el 2018: [89]

1. Infecciones respiratorias agudas
2. Infecciones intestinales por otros organismos y las mal definidas
3. Infección de vías urinarias

En cuanto a las comorbilidades, las más comunes fueron la hipertensión y la diabetes mellitus. La hipertensión tuvo una prevalencia de alrededor del 17%, no muy lejana, aunque menor, a la reportada por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en el 2016 (25%).

Los alérgenos más reportados fueron las penicilinas, las sulfonamidas y las fluoroquinolonas. **(tabla 1)** Lo encontrado en este trabajo no difiere en gran medida de lo previamente reportado, donde estudios muestran que los alérgenos más comunes son las penicilinas y sulfonamidas. [90] La prevalencia de alergia a penicilina (6.9%) tampoco es lejana a la reportada de entre 8.0 y 12.0 por distintos autores. [90, 91, 92]

La población del presente estudio se comprendió por adultos (47%), pediátricos (33%) y adultos mayores (20%). **(tabla 1)** De entrada, una mayor variabilidad entre pacientes significó un enriquecimiento en los datos de uso de antibiótico, evitando

sesgos de uso por grupos de edad; sin embargo, esto también trajo complicaciones al momento de decidir cómo se procedería a evaluar el impacto en el desenlace clínico.

Tan sólo haciendo referencia a la población geriátrica, numerosas publicaciones existen en la literatura de cómo estos pacientes suelen ser más propensos a infecciones potencialmente mortales. En EEUU, un estimado del 90% de las muertes ocasionadas por neumonías ocurre en pacientes mayores a 65 años [93]; también, las IVUs suelen complicarse a bacteremias más frecuentemente en este tipo de pacientes [94]. Además, debido a una mayor exposición a antibióticos, bacterias resistentes como MRSA son más comunes en adultos mayores y un tercio de las muertes en esta población son debido a procesos infecciosos. [95] La única muerte que se presentó en este estudio, fue en un paciente geriátrico cuya IVU evolucionó a bacteremia. **(tabla 5)**

Se ha reportado en la bibliografía cómo los adultos mayores son más propensos a presentar comorbilidades durante una hospitalización, lo que conlleva a un mayor consumo de medicamentos, polifarmacia y problemas como la prescripción en cascada. [96] En este estudio, los adultos mayores presentaron 2.5 veces más comorbilidades que los adultos (32% vs 80%). La presencia de más comorbilidades también explicaría un mayor número de medicamentos necesarios durante la estancia del paciente geriátrico. Tan sólo en aquellos pacientes tratados de manera racional, la media de medicamentos consumidos en adultos mayores fue mayor que la de adultos y pediátricos (9.5 vs 8.1 vs 6.8 respectivamente) **(tabla 5)**

Otra comorbilidad importante de mencionar, aunque poco frecuente, es el delirium. En la bibliografía se reporta que al menos 50% de los pacientes geriátricos con un

proceso infeccioso presentan delirium. [97] De los 26 pacientes geriátricos estudiados, sólo 3 presentaron esta comorbilidad. (11.54%)

Debido a todas estas consideraciones en el paciente geriátrico, no es de extrañarse que la mediana de días de hospitalización haya sido mayor en pacientes geriátricos (6.5) que aquella de pacientes adultos y pediátricos (4.0). (**tabla 1**) De manera parecida, la CDC reporta que los adultos mayores tienen una media de días de hospitalización de 5.5 días, contra aquella de 5.0 en adultos y 3.7 en pediátricos. [98]

Aunque diferentes a la de los pacientes geriátricos, los pacientes pediátricos también requieren de distintas consideraciones. Es por esto que también se decidió manejarlos como una población separada. Además, los antibióticos son uno de los medicamentos más administrados en esta población, lo cual hace de especial interés su estudio. [99]

Lejos de las consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que se deben tener en un paciente pediátrico, [100] muchas veces la corta edad es un factor de riesgo de infección para cierto tipo de condiciones o microorganismos en específicos. Esto no sólo trae diferencias en la frecuencia de uso de antibióticos (ya que el tratamiento y las GPCs suelen ser distintas) contra adultos, sino también en los diagnósticos de infección.

Mucho se ha reportado en el país sobre las infecciones agudas respiratorias en pediátricos; de manera general, se sabe que la incidencia suele ser mayor en niños que en adultos. [101] Este estudio no parece reflejar lo contrario, pues de 13 ingresos de IVAs, el 61.5% eran pacientes pediátricos.

Sobre el uso general de antibióticos y su racionalidad

Los antibióticos más prescritos de manera general fueron las cefalosporinas de tercera generación, las fluoroquinolonas y los carbapenémicos. Todos de amplio espectro. Estas tres familias representan el 40% del consumo total del hospital, a pesar de no ser muchas veces primera opción de tratamiento.

Diversas publicaciones a nivel nacional e internacional se han realizado acerca de la sobre prescripción de antibióticos de amplio espectro. Perdomo Hernández reporta que en un Hospital General del Estado de México de 316 prescripciones analizadas el 36 % correspondió a cefalosporinas, el 20 % a quinolonas, el 15 % a lincosamidas y el 10 % a carbapenémicos. [102] Fierro Mosco, en otro estudio realizado en el 2016 en un hospital privado del país, reporta que las cefalosporinas de tercera generación y los carbapenémicos representan el 40% del consumo total de antibióticos del hospital. [103] De manera similar, un estudio en EEUU reportó que las cefalosporinas de tercera generación y las fluoroquinolonas están entre los antibióticos más prescritos en pacientes hospitalizados. [104]

A pesar de que los antimicrobianos de amplio espectro son muy utilizados y muchas veces representan en mayoría el consumo de antibióticos de un hospital, está ampliamente documentado que su sobre utilización está relacionada con la emergencia de bacterias resistentes [105] y mayor incidencia de infección por *Clostridium difficile* [104]. Aunque el hospital en estudio sea privado, éste no está exento de este tipo de complicaciones por un sobre uso de antibióticos de amplio espectro. Al final, estas complicaciones podrían llevar a un mayor costo de estancia por paciente, así como un mayor número de días de hospitalización.

Del total de pacientes, el 4.6% no recibió antibióticos, 50.8% recibió monoterapia, 24.6% terapia doble, 10.8% terapia triple y el 9.2% recibió cuatro o más antibióticos. Aquellos pacientes que no recibieron antibióticos fueron casos de IVAs y GEPIs. A pesar de que en la mayoría de los casos la monoterapia es preferible [57], alrededor del 45% de los pacientes recibieron dos o más antibióticos. De los diagnósticos principales, sólo en las neumonías adquiridas en la comunidad graves se recomienda una combinación de dos antibióticos (ej. Betalactámico + macrólido), mientras que en las IVUS el tratamiento en la mayoría de los casos debería de ser por monoterapia y en las GEPIs no está justificado el uso de antibióticos en un gran porcentaje de los casos.

En el **grafico 5** se observa una tendencia donde a mayor consumo de antibióticos por hospitalización, mayor el número de días de hospitalización. Esto se puede ver de dos maneras: El paciente debido a sus complicaciones necesitó de diversos antibióticos o cambios terapéuticos; o bien, el uso de antibióticos derivó en complicaciones que alargaron el tiempo de estancia. Mediante medidas de correlación, futuros estudios con una mayor población de un mismo grupo de edad podrán y diagnóstico podrán establecer si un mayor uso de antibióticos es un factor de riesgo para una mayor estancia hospitalaria.

La **tabla 3** muestra que en el grupo de 3 o más antibióticos, sólo se justificó su uso en el 3.8 % de los casos. De la misma manera, la duplicidad terapéutica fue 10 veces mayor en este grupo que en aquellos que utilizaron hasta dos antibióticos por estancia hospitalaria, siendo la más común ceftriaxona-levofloxacino. A pesar de tener un aspecto prácticamente similar y ser igual de efectivos en el tratamiento de neumonía en pacientes hospitalizados [106], muchas veces estos antibióticos

fueron intercambiados indiscriminadamente o administrados concomitantemente sin justificación alguna; exponiendo al paciente a una mayor probabilidad de presentar RAMs sin y a una mayor generación de la resistencia bacteriana.

La racionalidad de uso, evaluada con apoyo de guías de práctica clínica, fue de 33.8% para los 130 pacientes en general, siendo el error más común la falta de indicación de la prescripción. (80.2%) **(tabla 4)**. Esto contrasta con un estudio realizado en México en un hospital de tercer nivel, en el cual se concluye que, si bien la indicación era adecuada, los errores se presentaban en la duración, frecuencia y dosis del antimicrobiano. [107]

El apego a estas guías se discutirá a continuación para los principales diagnósticos de infección:

Uso de antibióticos en GEPIs

La gran mayoría de las GEPIs no requieren de uso de antibiótico. Éstas suelen ser autolimitantes y causadas por un gran número de microorganismos de distintas etiologías. La *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomienda la prescripción de antibióticos en gastroenteritis en los siguientes casos: [108]

- Menores de tres meses
- Pacientes inmunocomprometidos con sangre en heces y disentería
- Pacientes que hayan viajado recientemente y presenten más de 38.5 grados Celsius de temperatura corporal.
- Se haya identificado el agente causal bacteriano.

De las 40 gastroenteritis estudiadas, sólo en 2 pacientes se identificó a *Shigella spp.* como el agente causal. Las restantes, no reunieron ninguna condición anterior como para que el tratamiento antimicrobiano haya sido justificable. A pesar de esto el 95% de los pacientes recibió antibióticos y sólo en el 7.5% su uso fue justificado. Por esto mismo, el problema más común en gastroenteritis con el uso de antimicrobianos fue la indicación errónea (80% de las fallas) (**tabla 4**). Esto no difiere de lo reportado con anterioridad en la bibliografía donde se ha reportado que a nivel nacional el 90.7% de los pacientes con diarrea aguda son tratados con antibióticos [109] Otros artículos han reportado que mientras 60-80% de los pacientes con diarrea aguda son tratados con antibióticos, sólo en el 10-15% es justificado. [74]

A pesar de la falta de indicación y de que las gastroenteritis bacterianas son causadas por microorganismos gram negativos y anaerobios, la ceftriaxona, cuyo espectro de acción incluye a microorganismos gram positivos, fue el antibiótico más prescrito, seguido del ciprofloxacino (espectro contra gram negativos) y el metronidazol (espectro contra microorganismos anaerobios). (**gráfico 1**) Esto pone en evidencia, nuevamente, el abuso de antibióticos de amplio espectro. De manera similar, otro estudio de un hospital privado en México mostró que 46% de sus gastroenteritis de etiología viral fueron tratadas con antibióticos, siendo el más utilizado la ceftriaxona. [110]

La mayor frecuencia de uso irracional de antibióticos se encontró en el tratamiento de las gastroenteritis infecciosas. Mientras que la frecuencia de uso racional por paciente se encuentra, de manera general, cercana al 33%, ésta se dispara a un 43% si se excluyen los diagnósticos de este tipo.

Uso de antibióticos en IVUs

El tema del tratamiento antimicrobiano de las infecciones de vías urinarias en el país es de especial interés. La morbilidad por infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad es alta, siendo el patógeno más frecuente *E. coli*. [111]

Para las cistitis e infecciones de vías urinarias bajas no complicadas, el tratamiento empírico de primera opción es el TMP/SMX. Éste no sólo es indicado en guías de práctica clínica internacionales como aquellas de la IDSA, sino también en las nacionales como las del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

Sin embargo, altas tasas de resistencia a este antibiótico se han presentado en diversos estudios a nivel nacional. Guajardo y colaboradores presentan tasas de resistencia del 59.2 %, [112] Rendón et al. reportaron una tasa semejante (56-66%) [113] y otros estudios 62 % [114]. Esto deja muy en claro que, aunque no se tengan datos de susceptibilidad local en este caso, el TMP/SMX ya no suele ser una opción viable de tratamiento empírico para IVUs en México.

Con este tipo de evidencia se dejan sobre la mesa dos cuestiones importantes: La falta de actualización de las guías de práctica clínica de infecciones urinarias a nivel nacional, donde es de suma importancia que se tomen en cuenta los patrones de susceptibilidad actuales y, además, la necesidad de información sobre la resistencia en uropatógenos a nivel local e institucional con el fin de proveer un mejor tratamiento antimicrobiano al paciente.

Los antibióticos más frecuentemente prescritos para este tipo de afección fueron nuevamente la ceftriaxona, seguido del ertapenem y finalmente el ciprofloxacino.

(gráfico 2) A pesar de que no se prescribió ninguna vez TMP/SMX, se evidencia otro tipo de problema con la indicación: el abuso de betalactámicos de amplio espectro para el tratamiento empírico de las IVUs. Esto contrasta con otros estudios, donde se muestra que existe un abuso no de betalactámicos, sino de fluoroquinolonas. [115]

La racionalidad de uso en los pacientes con este diagnóstico fue de 43.3%. **(tabla 4)** Otros estudios en hospitales privados a nivel nacional han reportado un uso inadecuado hasta en el 80% de los casos de IVU. [103] Estudios internacionales han reportado un uso adecuado de antibióticos en 25% y 35% de los pacientes con IVUs. [116, 117]

Mientras que la ceftriaxona suele estar indicada sólo en IVUs complicadas y/o altas (como la pielonefritis), éste fue el antibiótico más prescrito. El ertapenem por su lado, está indicado en bacteremias de foco urológico. Finalmente, el ciprofloxacino tampoco suele ser un tratamiento de primera opción. [118, 119, 120]

Una opción viable y muy poco utilizada en el ámbito nacional, así como en el presente estudio, es la nitrofurantoína. Ésta alcanza buenas concentraciones en vías urinarias, pues es excretada en un 40% por los riñones. Su administración es fácil durante 5 días y se han presentado bajos índices de resistencia a nivel nacional. [121]

Otra opción muy viable y poco utilizada es la fosfomicina, también mencionada en las GPCs como opción ante altos índices de resistencia a la trimetoprima/sulfametoxazol. Arreguin et al. reportaron una tasa de resistencia menor al 1%. [122]

El desescalamiento inadecuado, una vez obtenidos los datos de laboratorio, fue otro factor que contribuyó en un 50% al uso no racional en este tipo de infecciones. **(tabla 4)** A pesar de que se hayan realizado urocultivos, una vez obtenidos los datos de susceptibilidad se mantenía el tratamiento empírico inicial de amplio espectro, contribuyendo a la generación de la resistencia bacteriana.

Uso de antibióticos en las neumonías adquiridas en la comunidad

Los antibióticos más utilizados para las NAC fueron la ceftriaxona y el levofloxacino. Seguido de estos, el oseltamivir (antiviral) ocupó el tercer lugar de frecuencia de uso.

Las guías de práctica clínica recomiendan como tratamiento empírico de primera línea lo siguiente: Para aquellos pacientes con NAC leve, se sugiere dar monoterapia con amoxicilina y no empezar el tratamiento con fluoroquinolonas. En pacientes con NAC moderada a severa, se recomienda la utilización de una fluoroquinolona en monoterapia o bien, una cefalosporina de tercera generación o amoxicilina asociada a un macrólido. [123]

Se evidencia nuevamente la preferencia por antibióticos de amplio espectro, pues la amoxicilina/clavulánico sólo representó el 1.7% de uso en este tipo de afecciones a pesar de incluir en su espectro de acción a microorganismos comúnmente causantes de NAC en pacientes pediátricos y adultos como *S. pneumoniae*. Otro antibiótico indicado, aunque de baja frecuencia de uso (3.4%) es la clindamicina. **(gráfico 3)** Esta lincosamida está indicada en pacientes pediátricos con factores

de susceptibilidad para infección de *S. aureus* en combinación con ceftriaxona o levofloxacino. [124]

Por su parte, el oseltamivir es indicado cuando la etiología de la neumonía es de origen viral y ninguna GPC menciona su uso junto con otros antibióticos. Además, las guías de práctica clínica hacen especial énfasis en la certeza del diagnóstico bacteriano. A pesar de esto, el oseltamivir siempre se prescribió de manera concomitante a un antimicrobiano. Si bien es cierto que el uso de antivirales de manera innecesaria normalmente no representa un mayor riesgo de RAM (debido a la especificidad de su mecanismo de acción) ni genera un impacto en la incidencia de la resistencia bacteriana, su alta frecuencia de uso sí habla de la poca certeza que el médico tuvo sobre la etiología del diagnóstico.

El mayor uso racional de antibióticos y apego a GPCs se presentó en las neumonías adquiridas en la comunidad (60.7%). Esto tal vez a la familiaridad que el médico tiene con este tipo de diagnóstico, así como la gran cantidad de información y guías de práctica clínica para diferentes grupos de pacientes, tanto a nivel nacional como internacional. Diversos estudios reportan diferencias en el buen uso de antibióticos en esta afección, que va desde el 40% hasta el 80%, muy probablemente debido a las diferencias en las poblaciones de estudio; pues el tratamiento y las complicaciones suelen ser muy variados entre edades. [125, 126]

Uso de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio superior.

A pesar de que la gran mayoría de las infecciones de este tipo son de origen viral, un gran porcentaje de éstas son tratadas con antibióticos en todos los niveles de

atención. [127] En México, este tipo de comportamiento de prescripción no es diferente. [74]

Las GPCs indican que sólo los casos de faringoamigdalitis aguda ocasionados por *Streptococcus sp.* deben ser tratados con penicilinas. Además de esto, algunas otitis medias también son candidatas a tratamiento con antibiótico. Finalmente, la utilización de amoxicilina suele ser la primera opción de tratamiento para sinusitis, mientras que la ceftriaxona está indicada en casos muy graves de ésta.

A pesar de esto, ninguna penicilina ni la amoxicilina fue utilizada para el tratamiento de IVAS. En su lugar, se prefirió nuevamente el uso de antibióticos de amplio espectro como la ceftriaxona y el levofloxacino. En el caso de las fluoroquinolonas, éstas no deben de ser utilizadas en las IVAs debido a que son conocidas por generar resistencia. [128] Asimismo, el oseltamivir nuevamente se utilizó en conjunto con antibiótico, evidenciando una falta de certeza en la etiología del diagnóstico.

La racionalidad de uso de antibióticos en estos pacientes fue del 50%. De las 12 IVAs evaluadas, sólo en 4 se consideró correcta la indicación de cefalosporinas de tercera generación al presentar otitis medias o sinusitis complicadas con el riesgo de infección de *S. pneumoniae* resistente a penicilina, en 2 casos no se utilizó antibióticos y en los casos restantes el uso no fue justificado.

Por otro lado, un estudio mexicano realizado en un servicio privado encontró que los antibióticos más frecuentemente prescritos para IVAs fueron las penicilinas, cefalosporinas y los macrólidos. Se recetaron antibióticos para 77.5 % de todos los

diagnósticos., poniendo en evidencia el sobreuso de antibióticos en estas afecciones, el cual ya ha sido reportado con anterioridad. [129]

El impacto del uso racional de antibióticos sobre el paciente hospitalizado

La relación entre el uso adecuado de antibióticos y un mejor desenlace clínico, sobre todo en cuanto a mortalidad y días de hospitalización, ha sido ampliamente reportado en la bibliografía en estudios recientes. [126, 130]

Sin embargo, hasta hace relativamente poco, existía muy poca información sobre la relación que existe entre el uso adecuado de antibióticos y el desenlace clínico del paciente. [126] En México, aunque recientemente ha habido un crecimiento en el número de publicaciones relacionadas con el uso de antibióticos, la gran mayoría de éstas no suelen considerar los desenlaces del paciente.

Un estudio reportó que aquellos pacientes cuyo uso de antibióticos fue adecuado, presentó un menor número de días de hospitalización que aquellos en los cuales el uso fue inadecuado (7.6 vs 10.4) [126] De manera similar, otro estudio reportó una tendencia de asociación entre el uso correcto de antibióticos y una menor estancia hospitalaria. [131] En esta tesis se observa que los días de hospitalización suelen ser mayores para las 3 poblaciones en los grupos en los cuales el tratamiento antimicrobiano se clasificó como irracional. **(tabla 5)** A pesar de esto, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Se entendió como complicación principalmente a la persistencia sintomática, resistencia a la mejoría, cambios de terapia empírica debido a que el paciente no mejoraba y a la evolución a bacteremia del cuadro inicial. Los tres grupos presentaron mayor frecuencia de complicaciones cuando el uso de antibiótico no

fue racional. Muchas veces la terapia empírica recomendada es con base en la etiología bacteriana más común. Si el tratamiento inicial no es el de primera línea, y el espectro de acción del antibiótico elegido no incluye al microorganismo causante, entonces el paciente persistirá con los signos y síntomas de la infección. Esto sucedió frecuentemente en el presente estudio, donde se eligió un antibiótico empírico no recomendado, luego sólo para confirmar que el microorganismo era susceptible a un antibiótico de primera línea.

En cuanto a la mortalidad, diferentes estudios concuerdan que ésta suele ser menor en los pacientes cuyo tratamiento antibiótico es adecuado. [126, 130, 131] En este caso, sólo se presentó una defunción en un paciente geriátrico cuyo uso de antibióticos fue inadecuado. A pesar de haber tenido los datos de susceptibilidad, se decidió continuar con el tratamiento empírico inicial, al cual la bacteria presentaba resistencia. El cuadro clínico rápidamente evolucionó a una bacteremia y finalmente a un choque séptico que le ocasionó la muerte al paciente. Si bien en este caso no es posible hacer una correlación entre el mal manejo del tratamiento antimicrobiano y la muerte del paciente, sí es necesario hacer énfasis en la importancia del conocimiento del médico en cuanto a microbiología y el desescalamiento antibióticos con base en los resultados de cultivos.

De las cuatro posibles IAAS identificadas, todas fueron en pacientes cuyo uso antimicrobiano fue clasificado como no racional, 3 fueron posibles neumonías nosocomiales y la restante fue una infección por *C. difficile*. Esta última está directamente asociada a un uso inadecuado de antibióticos, específicamente la sobre prescripción de antibióticos de amplio espectro; cuya relación está ampliamente reportada en la literatura. [104] Durante su estancia de 30 días, esta

paciente recibió 4 antibióticos antes de su diagnóstico de colitis pseudomembranosa, dos de los cuales fueron betalactámicos de muy amplio espectro (meropenem e Imipenem). La tasa de IAAS, según datos de la coordinación de control y prevención de infecciones del hospital, fue de 0.47 casos por cada 100 egresos durante el periodo evaluado.

Por último, se analizó el efecto del uso de antibióticos intragrupo sobre el número de medicamentos totales. A pesar de que la tendencia fue la misma en todos los grupos (a mejor uso de antibióticos, menor número de medicamentos totales), el grupo de geriátricos mostró una diferencia estadísticamente significativa. (9.5 vs 16.8). Esto puede ser debido a que, al ser un grupo más susceptible, la falta de una terapia antimicrobiana adecuada deriva en más complicaciones que en un paciente cuyo sistema inmunológico y respuesta general es óptima. Como consecuencia, mayor número de medicamentos son necesarios para el tratamiento de los signos y síntomas persistentes que, a diferencia de un paciente adulto sano, suelen empeorar de manera más rápida. Como consecuencia de esto, una intervención minuciosa del farmacéutico en el proceso de prescripción de medicamentos del paciente geriátrico, podría y debería identificar los errores de la medicación asociados, así como posibles duplicidades y polimedicación innecesaria; mejorando así la seguridad del paciente durante estancia, así como una reducción de su costo de hospitalización.

XII) CONCLUSIONES

Los diagnósticos por infección más frecuentes en este hospital privado de segundo nivel fueron las infecciones gastrointestinales (30.8%), las IVUs (23.1%), las NAC (21.5%) y las IVAS (10%).

En los 130 pacientes evaluados se prescribieron 240 antibióticos, siendo los más frecuentemente indicados las cefalosporinas de tercera generación (26.3%), las fluoroquinolonas (21.3%) y los carbapenémicos (12.1%). La ceftriaxona fue el antibiótico más prescrito, utilizado prácticamente para todo tipo de infecciones bacterianas. Esto pone en evidencia el abuso de antibióticos de amplio espectro, que predispone a problemas como la resistencia bacteriana en un ámbito local y nacional.

En el 33.8% de los pacientes evaluados se consideró su terapia antimicrobiana como racional, siendo la indicación errónea el principal problema de uso irracional.

De manera general, se observó una mayor mortalidad a 30 días, más complicaciones de la enfermedad y mayor incidencia de IAAs en aquellos pacientes en los cuales su uso fue clasificado como irracional.

Los pacientes cuyo uso de antibióticos no fue adecuado, presentaron un mayor número de medicamentos consumidos, así como un mayor número de días de hospitalización. Sin embargo, esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en cuanto al número de medicamentos consumidos por pacientes geriátricos. (p=0.0086)

XIII) REFERENCIAS

- [1] S. Zinner, «Antibiotic use: present and future,» *New Microbiologica*, 2007.
- [2] M. Blaser, «Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome,» *HHS Public Access Science*, vol. 352, pp. 544-545, 2016.
- [3] Kolar et al, «Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance,» *Int J Antimicrob Agents*, vol. 17, nº 5, pp. 357-363, 2001.
- [4] J. Conly y B. Johnston, «Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox,» *Canadian Journal of infectious diseases and medical microbiology*, vol. 16, nº 3, pp. 159-160, 2005.
- [5] S. Leekha, C. Terrell y R. Edson, «General Principles of Antimicrobial Therapy,» *Mayo Clin Proc*, vol. 86, pp. 156-167, 2011.
- [6] E. Etebu y I. Arikekpar, «Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives,» *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*, 2016.
- [7] Denyer et al., *Introduction to pharmaceutical microbiology*, UK: Blackwell Science 7th ed, 2004.
- [8] Schegel, *General Microbiology*, Cambridge: Cambridge University Press 7th ed, 2003.
- [9] R. A, *Types of antibiotics and synthetic antimicrobial agents*, UK: Blackwell Science 7th Ed, 2004.
- [10] W. H. O. WHO, «Antibiotic Resistance,» WHO, [En línea]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. [Último acceso: 19 Abril 2019].
- [11] I. Rustam, «A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future,» *Frontiers in Microbiology*, vol. 1, pp. 1-7, 2010.
- [12] E. Basset, M. Keith y G. Armelagos, «Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia,» *Science*, vol. 209, pp. 1532-4, 1980.

- [13] A. Bowman, *Egypt after the Pharaohs; 332 BC - AD 642*, Berkeley: University of California Press, 1996.
- [14] M. Cook, E. Molto y C. Anderson, «Fluorochrome labelling in Roman period skeletons from Dakhleh Oasis, Egypt.,» *Am J Phys Anthropol*, vol. 80, pp. 137-143, 1989.
- [15] L. Cui y X. Su, «Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin,» *Expert Rev Anti Infect Ther*, vol. 7, pp. 999-1013, 2009.
- [16] K. Gould, «Antibiotics: from prehistory to the present day,» *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016.
- [17] J. Playfair, «Living with Germs in Health and Disease,» *Oxford. Oxford University Press*, 2004.
- [18] R. Aminov, «A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future,» *Frontiers in microbiology*, 2010.
- [19] R. Schwartz, «Paul Erlich's Magic Bullet,» *NEJM*, vol. 350, pp. 1079-1080, 2004.
- [20] Chain et al, «penicillin as a chemotherapeutic agent,» *Clin Orthop Relat Res*, vol. 439, pp. 23-26, 2005.
- [21] E. Abraham y E. Chain, «An enzyme from bacteria able to destroy penicillin,» *Rev Infect Dis*, vol. 10, nº 4, pp. 677-678, 1940.
- [22] Rollo et al, «Acquired resistance to penicillin and to neoarsphenamine in spirochaeta recurrentis,» *Br J Pharmacol Chem*, vol. 7, nº 1, pp. 33-41, 1952.
- [23] WHO, «Antibiotic resistance,» [En línea]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. [Último acceso: 21 07 2019].
- [24] Kumarasamy et al, «Emergence of new antibiotic resistance mechanism in India,» *Lancet Infect Dis*, vol. 10, nº 9, pp. 597-602, 2010.
- [25] Chopra et al, «Discovery and development of new anti-bacterial drugs,» *Amsterdam Elsevier*, vol. 32, pp. 213-225, 2002.
- [26] Otero et al, «Revista de divulgación de las ciencias biológicas y su enseñanza,» *Boletín Biológica*, 2011.
- [27] J. Park y T. Uehara, «How bacteria consume their own exoskeleton,» *Microbiol. mol. Biol.*, vol. 72, pp. 211-227, 2008.

- [28] W. Alborn, N. Allen y D. Preston, «Daptomycin disrupts membrane potential in growing *Staphylococcus Aureus*.»,» *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 31, nº 7, pp. 1093-1099, 1991.
- [29] M. Falagas, P. Rafailidis y D. Matthaïou, «Resistance to polymixins: Mechanisms, frequency, and treatment options»,» *Drug Resist Update*, vol. 13, pp. 132-138, 2010.
- [30] E. Gale, E. Cundliffe, P. Reynolds y M. Richmond, The molecular basis of antibiotic action. 2nd edition, Ed. John Wiley & Sons, 1981.
- [31] C. Chen, M. Malik, M. Snyder y M. Drlica, «DNA gyrase and topoisomerase IV on the bacterial chromosome»,» *J. Mol Biol*, vol. 258, pp. 627-637, 1996.
- [32] L. Katz y G. Ashely., «Translation and protein synthesis: macrolides»,» *Chem. Rev.*, vol. 105, pp. 499-528, 2005.
- [33] W. Hong y J. Xie, «Antibiotic drugs targeting bacterial RNAs»,» *Acta Pharm*, vol. 4, nº 4, pp. 258-265, 2014.
- [34] K. Talaro y B. Chess, *Foundatiosn in Microbiology*. 8th Ed, New York: McGraw Hill, 2008.
- [35] Alliance for the Prudent Use of Antibiotics, «APUA Glossary»,» [En línea]. Available: <https://apua.org/glossary>. [Último acceso: 22 April 2019].
- [36] J. Heesemann, «Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics»,» *Infection*, vol. 21, nº 1, pp. 175-262, 1993.
- [37] K. Holten y E. Onusko, «Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics»,» *Am. Fam. Physician* , vol. 62, nº 3, pp. 611-620, 2000.
- [38] D. Moore, «Antibiotic Classification and Mechanism»,» [En línea]. Available: <http://www.orthobullets.com/basic-science/9059/antibioticclassification-and-mechanism>. [Último acceso: 22 April 2019].
- [39] A. Sanchez, R. Rogers y P. Sheridan, «Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity»,» *Int. J. Dermatol.*, vol. 43, nº 10, pp. 709-715, 2004.
- [40] D. Fuoco, «Classification framework and chemical biology of tetracycline-structure-based drugs»,» *Antibiotics*, vol. 1, pp. 1-13, 2012.
- [41] I. Chopra y M. Roberts, «Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance.,» *Microl. Biol. Rev.*, vol. 65, nº 2, pp. 232-260, 2001.

- [42] M. Mingeot-Leclercq, Y. Glupczynski y P. Tulkens, «Aminoglycosides: Activity and resistance.,» *Antimicrob. Chem. Agents*, vol. 43, nº 4, pp. 727-737, 1999.
- [43] H. Eyssen, J. V. d. Bosch, G. Janssen y h. Vanderhaeghe, «Specific inhibition of cholesterol absorption by sulfaguanidine,» *Atherosclerosis*, vol. 14, nº 2, pp. 181-192, 1971.
- [44] N. Markowitz, E. Quinn y L. Saravolatz, «Trimethoprim-Sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *S. aureus* infection,» *Ann Intern Med*, vol. 117, nº 5, pp. 390-398, 1992.
- [45] C. Walsh, «Antibiotics: Actions, Origin and Resistance,» *American Society of Microbiology (ASM)*, 2003.
- [46] J. Kluytmans, A. Belkum y H. Verbrugh, «Nasal carriage of *S. aureus*: Epidemiology, Underlying Mechanisms, and Associated Risks,» *Clin Microbiol Rev*, vol. 10, nº 3, pp. 505-520, 1997.
- [47] H. Kang y Y. Park, «Glycopeptides antibiotics: Structure and mechanism of action,» *J Bacteriol Virol*, vol. 45, nº 2, pp. 67-78, 2015.
- [48] B. Bozdogan y P. Appelbaum, «Oxazolidinones activity, mode of action and mechanism of resistance,» *J Antimicrob Agents*, vol. 23, nº 2, pp. 113-119, 2004.
- [49] R. Moellering, «Linezolid: The first oxazolidinone antimicrobial,» *Ann Intern Med*, vol. 138, pp. 135-142, 2003.
- [50] Wikipedia, «Linezolid,» [En línea]. Available: <https://en.wikipedia.org/wiki/Linezolid>. [Último acceso: 24 April 2019].
- [51] Mandell et al, «American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia,» *Clin Infect Dis*, vol. 44, nº 2, 2007.
- [52] E. Ibrahim, G. Sherman, S. Ward, V. Fraser y M. Kollef, «The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting,» *Chest*, vol. 118, nº 1, pp. 146-155, 2000.
- [53] M. Kollef, G. Sherman, S. Ward, V. Fraser y M. Kollef, «Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality along critically ill patients,» *Chest*, vol. 115, nº 2, pp. 462-474, 1999.
- [54] A. Tunkel y B. Hartman, «Practice guidelines for the management of bacterial meningitis,» *Clin Infect Dis*, vol. 39, nº 9, pp. 1267-1284, 2004.

- [55] R. Thompson, «General principles of antimicrobial therapy,» *Mayo Clin Proc*, vol. 73, nº 10, pp. 995-1006, 1998.
- [56] D. Bratzler y P. Houck, «Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project,» *Clin Infect Dis*, vol. 38, nº 12, pp. 1706-1715, 2004.
- [57] S. Pillai, G. Eliopoulos y R. Moellering, «Anti-infective therapy: principles of anti-infective therapy,» *Principles and Practice of Infectious Diseases*, vol. 1, 2010.
- [58] G. Drusano, «Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination.,» *Scand J Infect Dis Suppl*, vol. 74, pp. 235-248, 1990.
- [59] T. Dellit y R. Owens, «infectious Diseases society of america and the society of healthcare epidemiology of america guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship,» *clin Infect dis*, vol. 44, nº 2, pp. 159-177, 2007.
- [60] Merel et al, «time to positivity of blood culture supports early re-evaluation of empiric broad-spectrum antibiotic therapy,» *PLOS ONE*, vol. 14, nº 1, 2019.
- [61] F. Wagenlehner y K. Naber, «Fluoroquinolone antimicrobial agents in the treatment of prostatitis and recurrent urinary tract infection in mwn,» *2005*, vol. 7, nº 1, pp. 9-16, *Curr Infect Dis*.
- [62] J. Silverman, L. Mortin, A. Vanpraagh y J. Alder, «Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact.,» *J Infect Dis*, vol. 191, nº 12, pp. 2149-2152, 2005.
- [63] World Health Organization, «The rational use of drugs. Reporte de Conferencia de Expertos,» *Geneva*, 1985.
- [64] A. Nilima, «Rational use of medicines: Cost consideration & way forward,» *Indian J Med Res*, vol. 144, nº 4, pp. 502-505, 2016.
- [65] OMS, «Uso irracional de medicamentos,» 2002. [En línea]. Available: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4874s/2.html>. [Último acceso: 03 May 2019].
- [66] A. Aryee y N. Price, «Antimicrobial Stewardship. Can we afford to do without it?,» *British Journal of Clin Pharma*, vol. 79, pp. 173-181, 2015.
- [67] K. Holloway y T. Green, «Drug and Therapeutic Commmites: A practical Guide,» *World Health Organization (WHO)*, 2003.

- [68] T. Dellit, R. Owens, J. McGowan y G. G. «Infectious Diseases Society of America Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship,» *Clin Infect. Dis.*, vol. 44, pp. 159-177, 2007.
- [69] K. Leuthner y G. Doern, «Antimicrobial Stewardship Programs,» *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 51, pp. 3916-3920, 2013.
- [70] T. Kredon, B. Su, M. Sh, Y. Ta y L. Qu, «Guide to clinical practice guidelines: the current state of play,» *Int Jour Qual Health*, vol. 28, nº 1, pp. 122-128, 2016.
- [71] S. N. d. Salud, «Guías de Practica Clínica,» CENETEC, [En línea]. Available: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/>.
- [72] A. Rubli, «Supply Regulations in the Market for Medicines: Evidence from an Antibiotic Law in Mexico,» *Brown University*, 2015.
- [73] V. Wirtz, A. Dreser y R. Gonzales, «Trends in antibiotics utilization in eight Latin American countries,» *Revista Panamericana de Salud*, vol. 27, nº 3, pp. 219-225, 2010.
- [74] A. Dresser, V. J. Wirtz, K. K. Corbett y G. Echániz, «Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas,» *Salud Pública de México*, 2008.
- [75] N. Velazquez y J. Viguera, «Resistencia a linezolid en Staphylococcus aureus meticilina resistente y enterococos con elevada resistencia a aminoglucósidos en un hospital pediátrico de tercer nivel,» *Bol Med Hosp Infantil Mex*, vol. 67, pp. 19-26, 2010.
- [76] L. Casanova y J. Castañón, «Respiratory tract fluid microbiology in an intensive care unit,» *Rev Med Inst Mex Seguro Social*, vol. 46, pp. 329-38, 2008.
- [77] L. Benavides y A. Aa, «Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la CDMX,» *Salud Pública Mex*, vol. 47, nº 3, pp. 219-226, 2011.
- [78] F. Mota-Hernández, R. Tapia, C. Welti, A. Franco, J. Gomez y M. Garrido, «The management of diarrhea at home in some regions of Mexico,» *Bol Med Hosp Infantil Mex*, vol. 50, pp. 367-375, 1993.
- [79] s. Álvarez, «maternal practice in case of infantile diarrhea and oral rehydration,» *Salud Pub Mex*, vol. 40, pp. 256-264, 1998.
- [80] H. Martínez y K. Suriano, «Ethnography of acute respiratory illnesses in a rural zone of the Mexican central highlands,» *salud Publica Mex*, vol. 39, pp. 207-216, 1997.
- [81] V. J. Wirtz, M. R. Reich, R. L. Flores y A. Dresser, «Medicines in Mexico: systematic review of research on access and use,» *Salud Publica de Mexico*, 2008.

- [82] P. Smith, R. Morrow y D. Ross, «Outcomes measures and case definition,» *International Epidemiology Association Open Acces*, 2015.
- [83] H. Lingsma, A. Bottle, S. Middleton, j. Kievit y E. Steyeberg, «Evaluation of hospital outcomes: the relation between lenght of stay, readmission and mortality in a large international administrative base,» *BMC Health Services Research*, vol. 18, p. 116, 2016.
- [84] CONAMED-OPS, «El reto de la resistencia a los antibióticos en México y en el mundo,» 2017. [En línea]. Available: http://www.conamed.gob.mx/gobmx/boletin/pdf/boletin11/resistencia_antibioticos.pdf. [Último acceso: 21 07 2019].
- [85] Alemkere et al, «Antibiotic use practice and predictors of hospital outcome among patients with systemic bacterial infection: Identifying targets for antibiotic and health care resource stewardship,» *Plos One*, vol. 2, p. 14, 2019.
- [86] K. Marquet, A. Liesenborgs, A. Vleugels y N. Claes, «Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis,» *Crit Care*, vol. 19, 2015.
- [87] Yusuf et al, «irrational use of antibiotics and clinical outcomes in children with pneumonia,» *Paediatrica Indonesiana*, vol. 57, nº 4, 2018.
- [88] OMS, «Antimicrobial Resistance Surveillance,» 2014. [En línea]. Available: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/AMR_Surveillance/en/. [Último acceso: 01 07 2019].
- [89] INEGI, «Veinte principales causas de enfermedad nacional por grupos de edad,» 2018. [En línea]. Available: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2018/morbilidad/grupo/veinte_principales_causas_enfermedad_nacional_grupo_edad.pdf. [Último acceso: 10 07 2019].
- [90] E. Macy y K. Poon, «Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects,» *Am J Med*, vol. 122, nº 8, p. 778, 2009.
- [91] Joint Task Force on Practice Parameters, «Drug allergy: an update practice parameter,» *Am Allergy Asthma Immunol*, vol. 105, pp. 259-273, 2010.
- [92] E. Macy y N. Ho, «Multiple drug intolerance syndrome: Prevalence, clinical characterists, and management.,» *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 108, pp. 88-93, 2012.

- [93] «Pneumococcal and influenza vaccination levels among adults aged 65 or more,» *MMWR Morb Mortal Weekly Report*, vol. 46, pp. 913-919, 1997.
- [94] T. Yoshikawa, «Ambulatory management of common infections in elderly patients,» *Infection in medicine*, vol. 20, pp. 37-43, 1991.
- [95] C. Mouton y O. Bazaldua, «Common infections in older adults,» *Am Fam Physician*, vol. 63, nº 2, pp. 257-269, 2001.
- [96] A. Castellanos, J. Sánchez, G. Gomez y M. Salgado, «Prevalencia de comorbilidades en el paciente geriátrico y pronóstico postoperatorio,» *Anestesia en geriatría y en el paciente de alto riesgo perioperatorio*, vol. 40, nº 1, pp. 103-105, 2017.
- [97] D. Fraser, «Assessing the elderly for infections,» *J Gerontol Nurs*, vol. 23, pp. 5-10, 1997.
- [98] C. f. D. C. a. Prevention. [En línea]. Available: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_165.pdf#table1. [Último acceso: 10 07 2019].
- [99] A. Hersh, D. Shapiro, A. Pavia y S. Shah, «Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States,» *Pediatrics*, vol. 128, pp. 1053-1061, 2011.
- [100] K. Downes, A. Hahn, J. Wiles, J. Courter y A. Vinks, «Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics,» *Int J Antimicrob Agents*, vol. 43, nº 3, pp. 223-230, 2013.
- [101] E. Ferreira-Guerrero y e. al, «Infecciones respiratorias agudas en niños y signos de alarma identificados por padres y cuidadores,» *Salud pública MEX*, vol. 55, nº 2, 2013.
- [102] A. Perdomo, «Estudio de uso de antibióticos en medicina interna del Hospital General de Chimalhuacán, Estado de México,» *Universidad Nacional Autónoma de México, FES Zaragoza*, 2014.
- [103] N. Fierro-Mosco, «Estudio observacional descriptivo de utilización de antibióticos en un hospital privado de segundo nivel de atención médica durante el periodo de julio a diciembre de 2016,» *Facultad de Química, UNAM*, p. 109, 2016.
- [104] Fridkin et al, «vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients,» *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 63, nº 09, pp. 194-200, 2014.
- [105] Centers for Disease Control and Prevention, «CDC Grand rounds: getting smart about antibiotics,» *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 64, nº 32, pp. 871-873, 2015.

- [106] Norrby et al, «A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia,» *Scand J Infect*, vol. 30, nº 4, pp. 397-404, 1998.
- [107] G.-R. Ea, S.-M. Ja y R. Ponce de León, «Uso de antibióticos en la consulta externa del Instituto Nacional de Nutrición,» *Rev Invest Clin*, vol. 43, pp. 113-118, 1991.
- [108] Shane et al, «IDSA. guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea,» *IDSA Guidelines*, vol. 65, 2017.
- [109] M. Bielsa-Fernandez, A. Frati-Munari y R. Ariza-Andraca, «Tratamiento a pacientes con diarrea aguda: encuesta a un grupo de médicos generales de México,» *Atención Familiar*, vol. 23, nº 4, pp. 119-124, 2016.
- [110] S. Manrique, A. Romero y S. Flores, «Abuso de antibióticos en pacientes con gastroenteritis por rotavirus en pediatría,» *Hospital ABC*, vol. 49, nº 1, pp. 24-28, 2004.
- [111] B. Foxman y P. Brown, «Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence and cost.,» *Infect Dis Clin North Am*, vol. 17, pp. 227-241, 2003.
- [112] Guajardo et al, «Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por E. coli adquirida en la comunidad ¿Cuál antibiótico voy a usar?,» *Salud Publica de México*, vol. 51, nº 2, 2009.
- [113] Rendon et al, «infección de vías urinarias. Patrón de resistencia in vitro de E. coli a quinolonas, TMP/SMX y nitrofurantoína,» *Med Int Mex*, vol. 28, nº 5, pp. 434-439, 2012.
- [114] Cornejo-Juarez et al, «Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico,» *Salud Publica Mex*, vol. 75, pp. 330-336, 2007.
- [115] Y. Taur y M. Smith, «Adherence to IDSA guidelines in the treatment of uncomplicated urinary tract infections,» *Clin Infect Dis*, vol. 44, pp. 769-774, 2007.
- [116] Grover et al, «Assesing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infection,» *Mayo Clin Proc*, vol. 82, nº 2, pp. 181-185, 2007.
- [117] Kabbara et al, «Adherence to International Guidelines for the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Lebanon,» *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, pp. 1-6, 2018.
- [118] IDSA, «IDSA. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: a 2010 Update,» *IDSA Guidelines*, 2010.

- [119] CENETEC, «Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico, Tratamiento de la infección aguda, no complicada del tracto urinario en la mujer,» *Guías CENETEC*, 2016.
- [120] CENETEC, «Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de sepsis grave y choque séptico en el adulto,» *CENETEC. GPC*.
- [121] López et al, «Susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infección de vías urinarias bajas en un hospital pediátrico,» *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, vol. 71, nº 6, pp. 339-345, 2014.
- [122] Arreguin et al, «Microbiología de las infecciones urinarias en pacientes ambulatorios,» *Rev Invest Clin*, vol. 59, pp. 239-245, 2007.
- [123] CENETEC, «Prevención, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad,» *CENETEC. GPC*, 2017.
- [124] CENETEC, «Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes de 3 meses a 18 años de edad en el primero y segundo nivel de atención,» *CENETEC. GPC*, 2015.
- [125] Rossio et al, «Adherence to antibiotic treatment guidelines and outcomes in the hospitalized elderly with different types of pneumonia,» *European Journal of Medicine*, p. 8, 2015.
- [126] Dambrava et al, «Adherence to guidelines empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia,» *Eur Resp Journal*, vol. 32, pp. 982-901, 2008.
- [127] R. Gonzalez, «Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United Stes,» *Clin Infect Dis*, vol. 33, pp. 757-762, 2001.
- [128] I. Ramírez-Villaseñor, «Uso de antimicrobianos en infecciones agudas de vías respiratorias altas,» *Revista del IMSS*, vol. 43, nº 2, 2005.
- [129] Ballestas et al, «Uso de antibióticos en infecciones de vías respiratorias altas de niños atendidos en consulta externa privada,» *salud publica mex*, vol. 45, nº 3, 2003.
- [130] Slettli et al, «the association between adherence to national antibiotic guidelines and mortality, readmission and lenght of stay in the hospital inpatients: results from a Norwegian multicentre, observational study cohort,» *Antmicrobial Resistance and infection control*, vol. 63, nº 8, 2019.
- [131] Discacciati et al, «Adherence to guidelines and its impact on outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia at a university hospital,» *J Bras Pneumol*, vol. 38, nº 2, pp. 148-157, 2012.

- [132] C. A. Cuevas, «Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its acuases,» *J Infect Dev Ctries*, 2010.
- [133] J. M. Remes-Troche, «Reflections on antibiotic resistance and what to do about it,» *Revista de Gastroenterología de México*, 2016.
- [134] I. Y. Jung y et al., «Antibiotic-Related Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital in South Korea,» *BioMed Research International*, 2017.
- [135] G. G. e. a. Elvira, «A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period,» *Journal Plos One*, 2018.
- [136] P. Tamma, E. Avdic, D. Li, K. Dzintars y S. Grove, «Associaton of Adverse Events with antibiotic use in hospitalized patients,» *JAMA Internal Medicine*, 2017.
- [137] Madigan y Martinko, *Brock Biology of microorganisms*, Pearson Prentice Hall , 2006.
- [138] A. Rodriguez y J. Asbun, «Vigilancia del consumo de antimicrobianos en México: situación actual y guía práctica para su implementacion,» *Rev Panam Salud Publica*, vol. 32, nº 5, pp. 381-386, 2012.
- [139] M. Zaidi, J. Sifuentes, A. Rolón, V. Ga, R. Ra y S. Ma, «Inadequate therapy and antibiotic resistance. Risk factors for mortality in ICU,» *Arch Med Res*, vol. 33, nº 3, pp. 290-294, 2002.
- [140] M. Méndez, R. Díaz, J. Ramírez y M. Miranda, «Uso de antimicrobianos profilácticos en cirugía en un hospital pediátrico de tercer nivel,» *Enferm Infec Microbiol*, vol. 25, nº 1, 2005.
- [141] E. Chávez, T. Aa y J. Pérez, «Evaluación de la acción terapéutica por distintos médicos de neumonía adquirida en la comunidad en un hospital privado de la CDMX,» *Med Int Mex*, vol. 26, nº 1, pp. 11-16, 2010.
- [142] OMS, «Uso racional de los medicamentos: progresos realizados en la aplicación de la estrategia farmacéutica de la OMS,» *Informe de la Secretaría, EB118/6 Ginebra*, 2006.
- [143] P. Smith, R. Morrow y D. Ross, «Outcome measures and case definition».

XIV) ANEXOS

1. Lista de Guías de Práctica Clínica

No	Dependencia	Nombre	Año
1	IDSA	IDSA Guidelines: Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea	2017
2	CENETEC	Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis Séptica en Niños y Adultos	2016
3	CENETEC	Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Exacerbación de Asma en Adultos	2017
4	CENETEC	Diagnóstico y Tratamiento de Bronquitis Aguda en el Paciente Adulto, Mayor de 18 Años, en Primer y Segundo Nivel de Atención	2017
5	CENETEC	Diagnóstico y Tratamiento del Derrame Pleural	2016
6	CENETEC	Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Diarrea Aguda en Pacientes de 2 meses a 5 años de Edad en Primer y Segundo Nivel de Atención	2018
7	CENETEC	Diagnóstico y manejo de la Infección Aguda de Vías Aéreas Superiores en Pacientes mayores de 3 meses hasta 18 años de Edad.	2016
8	CENETEC	Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad	2017
9	CENETEC	Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Los Pacientes de 3 Meses hasta 18 Años de Edad (Primer y Segundo Nivel de Atención)	2015
10	CENETEC	Pielonifritis Aguda no Complicada en el Adulto	2014
11	CENETEC	Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico en Pacientes de 1 mes hasta 18 Años de Edad en los Tres Niveles de Atención	2017
13	EAU	Guidelines on Urological Infections	2015

14	IDSA	Management of Adults With Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines	2016
15	IDSA	Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections	2014
16	IDSA	Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections	2012
17	IDSA	International Clinical Practice Guidelines for the treatment of Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women	2010
18	IDSA	Clinical practice guidelines for <i>C. difficile</i> infections in adults and children	2017
19	CENETEC	Guía para el diagnóstico y tratamiento de la sinusitis aguda	2015
20	CENETEC	Diagnóstico y tratamiento de sepsis grave y choque séptico en el adulto	2015
21	CENETEC	Manejo integral del pie diabético en adultos en el segundo nivel de atención	2013
22	CENETEC	Prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones odontogénicas en adultos en primero y segundo nivel de atención	2011
23	CENETEC	Prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de vías urinarias no complicadas en menores de 18 años en el primer y segundo nivel de atención	2008
24	CENETEC	Infección aguda no complicada del tracto urinario de la mujer	2008
25	CENETEC	Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria asociada a sonda vesical en la mujer	2011
26	CENETEC	Prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza estacional	2015
27	CENETEC	Profilaxis, diagnóstico y tratamiento de gastroenteritis aguda (erosiva) en adultos en los tres niveles de atención	2011

28	CENETEC	Diagnóstico y tratamiento de faringoamigdalitis aguda	2008
29	CENETEC	Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	2008
30	CENETEC	Diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa	2010

Anexo 1. Sobre las GPCs utilizadas en el presente estudio de investigación. **CENETEC.** Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. **IDSA.** Infectious Diseases Society of America.