

IMPACTO DE LOS PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LATINOAMÉRICA

**Brandon Steven Aparicio Blanco
Yuliana Stephanie Ascencio Guzmán
Juan Felipe Rodríguez Gómez
Nicole Daniela Rojas Vásquez
Marcia Roxana Santafé Guerrero**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina**

Bogotá

2019

IMPACTO DE LOS PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LATINOAMÉRICA

**Brandon Steven Aparicio Blanco
Yuliana Stephanie Ascencio Guzmán
Juan Felipe Rodríguez Gómez
Nicole Daniela Rojas Vásquez
Marcia Roxana Santafé Guerrero**

Directores: Christian José Pallares, Tobias Manuel Appel

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina**

Bogotá

2019



La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

Agradecemos primero a la Universidad El Bosque por abrirnos las puertas para poder desarrollarnos primero como personas y posteriormente como profesionales, además de brindarnos las bases y herramientas con las que se pudo realizar con éxito este trabajo de investigación. Segundo, agradecemos la orientación y apoyo de los doctores Tobias Manuel Appel y Christian José Pallares, los cuales participaron en el desarrollo de la investigación, asimismo, por el compromiso y dedicación para guiarnos en los temas y correcciones de este documento. Tercero, a nuestras familias por la comprensión y paciencia las cuales han aportado para culminar este camino en nuestra carrera.

Contenido

Pregunta problema	6
Planteamiento del problema	7
Justificación	8
Objetivos	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
Marco teórico	9
Recuento histórico	9
Principios del tratamiento antibiótico	10
Inhibidores de la pared bacteriana	10
1. β -lactámicos	10
Inhibidores de la síntesis de proteínas:	12
Antibióticos con acción sobre la membrana:	14
Antibióticos con acción sobre el DNA y síntesis de ácidos nucleicos	14
Mecanismos de resistencia de las bacterias	15
Transmisión de los mecanismos de resistencia	18
Alternativas de soluciones	19
Programas de Optimización de Antibióticos:	19
Metodología	21
1. Tipo de estudio:	21
2. Pregunta clínica:	21
3. Pregunta PICO:	21
4. Términos MESH y DECS:	21
5. Parámetros de búsqueda:	22
6. Criterios de inclusión y de exclusión	22
7. Algoritmos de búsqueda	23
8. Bases de datos	23
Resultados	26
Implementación	27

Marco normativo	27
Uso de antibiótico	29
Resistencia	30
Costos	31
Discusión	32
Constituyentes del PROA:	32
Estrategias de implementación:	33
Seguimiento de los PROA:	33
Uso de antibióticos:	33
Resistencia de antibióticos:	34
Impacto económico:	34
Limitaciones:	35
Glosario	35
Bibliografía	

Abstract

Antibiotic resistance is the capacity by which bacteria can grow in the presence of antibiotics. In Latin America, the appearance of resistant bacteria as *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *E. coli*, *Klebsiella* spp y *S. aureus* is considered as a threat to public health. The use and prescription of antibiotics in an inappropriate way are the determining factors in this problem. Antimicrobial stewardship programs (ASPs) were created to contain this threat.

Objectives: To describe antimicrobial stewardship in Latin America emphasizing in the resources required, the strategies used for implementation, the indicators used to evaluate effectiveness and the effects that they have in costs and bacterial resistance in gram-negatives and gram-positives.

Methods: This study is a systematic review, using algorithms with MESH and DECS terms in the following databases: 1. Pubmed 2. Lilacs 3. Proquest.

Results: Regarding the implementation of ASPs, the lack of concern and awareness by the administration in the institutions about antimicrobial resistance is the principal reason for implementation failure. Antibiotic use: After the implementation of ASPs, prescription behaviors can be modified. Resistance: The implementation of ASPs can decrease antimicrobial resistance. Costs: A reduction of costs related to antimicrobials was observed in some studies. Conclusions: implementation of ASPs in Latin America might have a positive impact on therapeutic effectiveness, decrease in antibiotic resistance and improvement in healthcare costs.

Key words

Antimicrobial stewardship, antibiotics, antimicrobial resistance, microorganisms.

Resumen

La resistencia a los antibióticos es la capacidad de las bacterias de crecer en presencia de un antibiótico. En Latinoamérica la aparición de cepas resistentes de bacterias como *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *E. coli*, *Klebsiella* spp y *S. aureus* se consideran un problema de salud pública. El uso y prescripción de antibióticos de manera inadecuada son los factores determinantes en este problema, debido a eso se crearon los programas de optimización de antibióticos (PROAs) como estrategias de control.

Objetivo: Describir los PROAs en Latinoamérica haciendo énfasis en los recursos que se requieren, las estrategias que se usan para su implementación, los indicadores que evalúan la efectividad de los mismos y el efecto que tienen en costos y tendencias de resistencia bacteriana para bacterias gram-negativas y gram-positivas.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática utilizando algoritmos de búsqueda con términos MESH y DECS en las bases de datos: 1. Pubmed 2. Lilacs 3. Proquest.

Resultados: En la implementación, la ausencia de preocupación y conciencia por la parte administrativa acerca de resistencia antimicrobiana era la razón principal de falla en este aspecto. Se encontraron 28 artículos, entre los cuales solo 14 fueron adecuados para los resultados. Uso de antibióticos: se encontró que después de la implementación de PROAs se puede alterar drásticamente las conductas de prescripción. Resistencia: La implementación de PROAs puede disminuir la resistencia. Costos: Se observó una reducción en los gastos relacionados con la prescripción de antimicrobianos en algunos de los estudios. Conclusión: La implementación de PROAs en latinoamérica podría tener un impacto positivo a nivel de la efectividad terapéutica, disminución de resistencia a los antibióticos y mejoría costos al sistema de salud. Sin embargo, se requiere de más estudios.

Palabras clave

Programas de optimización de antibióticos (PROA), Antibióticos, resistencia antimicrobiana, microorganismos.

Introducción

La resistencia antibiótica es considerada como uno de los tres problemas más importantes que enfrenta la salud en este siglo (12). Secundario a mecanismos de adaptación bacteriana, algunos de ellos transmitidos genéticamente y potenciado por el uso indiscriminado de antibióticos, la prescripción inadecuada y el poco control en la formulación. Ante esta situación, se creó los programas de optimización de antibióticos (PROA), los cuales mediante la creación de un equipo multidisciplinario institucional que busca identificar los patrones de resistencia microbiana, tratarlo enfocado en adecuada elección y posología medicamentosa y registrar individualmente ese perfil infeccioso con la finalidad de mejorar los resultados clínicos, minimizar efectos adversos de su uso y garantizar uso de tratamiento costo eficaz.

Pregunta problema

¿Cuál es el impacto de los PROAs en Latinoamérica?

Planteamiento del problema

La resistencia a los antibióticos es un mecanismo de adaptación a la aparición rápida de bacterias resistentes a las distintas líneas de tratamiento antibiótico que pone en peligro la eficacia de estos, siendo un potente riesgo de muerte para millones de personas (1-3). Esta resistencia se atribuye a muchas causas, por ejemplo, el uso indiscriminado de antimicrobianos en actividades como la ganadería, la agricultura, la prescripción de medicamentos, entre otras, este proceso ha permitido

que las bacterias se adapten y transmitan determinantes de resistencia a otras bacterias por transmisión horizontal y vertical de genes (1-3).

La prescripción inadecuada de antibióticos es otro factor fundamental ya que la elección del tipo de medicamento o del tiempo de duración del tratamiento pueden hacer que haya concentraciones subterapéuticas y no halla eficacia, esto permite la proliferación bacteriana que pueda hacer mutagénesis y volverse resistente a esos medicamentos, incluso si se tratan posteriormente con una dosis adecuada, un ejemplo de esto es lo que ocurre con *Bacteroides fragilis* en el cual concentraciones sub-inhedorias de piperacilina/tazobactam pueden llegar a causar alteraciones proteómicas que lleven a aparición de cepas resistentes contra este antibiótico (2,3).

El uso excesivo de antibióticos en la agricultura es otro factor determinante ya que el uso extenso de estos como complemento a las estrategias para promover el crecimiento sano de animales de consumo masivo (3). Esta estrategia en la agricultura se usa en muchos casos de manera indiscriminada, por lo que dentro de los animales se generan cepas resistentes a muchos tipos de antibióticos, y estas luego pueden ser transmitidas a los seres humanos, esta problemática ya ha sido estudiada extensamente por entes reguladores de países en desarrollo, por ejemplo: la FDA prohibió el uso de cefalosporinas en cierto tipo de ganado (4). La falta de desarrollo de nuevas opciones terapéuticas es otra causa importante para que aumente la resistencia a los antibióticos.

Los hospitales son centros importantes en el desarrollo de cepas de bacterias resistentes a los antibióticos debido a que en estos hay gran cantidad de pacientes en condiciones de vulnerabilidad, uso de procedimientos médicos invasivos y altas tasas de uso de antibióticos de todas las líneas disponibles (4). la vez, la falta del desarrollo de nuevas opciones terapéuticas para bacterias mutirresistentes significa un problema grave en la clínica: de las 18 compañías farmacéuticas más grandes del mundo, 15 dejaron de investigar acerca de nuevos antibióticos (4).

Para disminuir la administración irracional y promover el uso adecuado de antibióticos se implementaron y se adoptaron los programas de optimización de antibióticos (PROAs) a nivel mundial. En países desarrollados estos programas han sido implementados adecuadamente a nivel hospitalario y a nivel ambulatorio con resultados satisfactorios (5,6,7). Cabe recalcar, que dichos programas de promoción del uso racional de los antibióticos deben estar adaptados de acuerdo a los problemas de cada región y deben ser diseñados dependiendo de la epidemiología de cada país. Por ende, se ha visto que estos programas muestran diferencias entre países de Latinoamérica, de Europa y Norteamérica (5,6,7).

Fue hasta el 2017, que se inició el proyecto de implementación de los PROAs en América Latina en los países interesados en adoptar esta idea mediante reuniones en donde se discuten los

beneficios, aspectos que se pueden mejorar en cada centro de atención y los obstáculos que se presentan, los cuales se encontraron problemas similares en países de medianos y bajos ingresos, tales como: poca atención al problema de uso indiscriminado de antibióticos y su resistencia, poco interés, práctica y adherencia por parte del servicio de médicos y farmaceutas a las guías realizadas por el grupo de PROA y escasa capacitación a los del servicio de salud (8). Por lo anterior dicho nos preguntamos: ¿Cuál es el impacto de los PROAs en Latinoamérica?

Justificación

La resistencia microbiana es un problema de salud pública. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha designado la resistencia antimicrobiana (RAM) como una de los tres problemas más importantes que enfrenta la salud humana en este siglo al constituir una de las mayores amenazas para la salud mundial (6,9). Un informe del Reino Unido estima que, si no se controla la RAM, para el año 2050 las infecciones por bacterias resistentes causarán 10 millones de muertes anuales, sobrepasando la mortalidad por cáncer, además de afectar la economía mundial con cifras que alcanzan los 100 mil millones de dólares al año. (10)

En Latinoamérica, los microorganismos que más frecuentemente limitan las opciones terapéuticas en la clínica son *Pseudomonas aeruginosa*, y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes y resistentes a los carbapenémicos; *E. coli* y *Klebsiella* spp. asociados a altas tasas de resistencia a β -lactámicos por la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) o la producción de carbapenemasas; *S. aureus* resistente a oxacilina; *Enterobacter* spp. y otras enterobacterias como *Serratia* spp. y *Citrobacter* spp. productoras de β -lactamasas cromosómicas inducibles tipo AmpC (11).

La vigilancia de la resistencia bacteriana es fundamental para proponer medidas sobre el uso racional de los antimicrobianos en cuanto a indicaciones, dosis, duración del tratamiento y vía de administración, así como la implementación de los PROAs que tienen como propósito mejorar la prescripción y el uso de estos medicamentos. En estudios europeos y norteamericanos, estas medidas han mostrado tener beneficios como la disminución de la resistencia antimicrobiana, del uso de antibióticos, de la falla terapéutica y de la mortalidad, así como de los efectos adversos y las infecciones asociadas al cuidado de la salud (12,13). Los PROAs se empezaron a implementar recientemente en Latinoamérica, donde surgen como producto de una decisión individual de cada hospital y no de una política nacional, por lo que su reglamentación representa un desafío en estos países (13). Teniendo en cuenta que factores como la falta de personal, de adherencia de los trabajadores a las normas, de soporte tecnológico y obtención de información son grandes limitantes en los países de Latinoamérica (13). Este trabajo provee información pertinente sobre el impacto que genera implementación de los PROA en Latinoamérica.

Objetivos

Objetivo general

Describir los programas de optimización de antimicrobianos en Latinoamérica

Objetivos específicos

- 1) Caracterizar la estructura y los recursos humanos que conforman los programas de optimización de antimicrobianos en Latinoamérica, así como las estrategias utilizadas para su implementación.
- 2) Describir el impacto de los PROAs sobre el consumo de antibióticos, costos asociados a los antibióticos, impacto clínico e impacto sobre la resistencia antimicrobiana en Latinoamérica.

Marco teórico

Los antibióticos en muchos casos son descritos como una de las formas más exitosas de quimioterapia en el mundo moderno (1). Desde muy temprano en la era antibiótica, los antibióticos se utilizaron indiscriminadamente en distintos productos de venta libre como fue el caso de la penicilina en 1940, comercializada desde pastillas para la garganta hasta ungüentos nasales y hasta cremas cosméticas; todo en respuesta al “clamor de la gente por su droga milagrosa” (13). Este uso descontrolado favoreció el desarrollo de resistencia creciente contra la penicilina. No obstante, hoy en día se realizan esquemas terapéuticos basados en espectros y no respecto a la sensibilidad de cada microorganismo (15). Adicionalmente, el uso antibiótico está siendo utilizado en individuos sanos sin criterios realmente evidenciados de necesidad de terapia antimicrobiana. En Estados Unidos, según el CDC de Atlanta, la octava causa más frecuente de muerte es la influenza y neumonía (7). Influenciado por comportamientos como el uso indiscriminado de antibióticos, lo que demuestra que las infecciones tienen un papel significativo en estas estadísticas y los antimicrobianos pueden desempeñar un rol sumamente importante en mejorar la sobrevivencia de las personas.

Recuento histórico

La OMS y el CDC definen la resistencia antimicrobiana como la capacidad de una bacteria de crecer en presencia de un antibiótico y sobrevivir a éste (6). Se ha planteado de la siguiente manera con la teoría Darwiniana donde se explica que el origen de las especies por medio de la selección natural, o la preservación de las razas preferidas en la lucha por la vida, esto ocurre con las bacterias: el antibiótico al interactuar con una población bacteriana, permite solo la proliferación de aquellas bacterias que hayan adquirido mecanismos de defensa, esto generado por una selección natural a través a través de mutaciones producidas por azar que les permitirá la anulación de la acción del antibiótico posteriormente la supervivencia (15). Una vez que se presenten mutaciones que confieren resistencia, las bacterias pueden transmitir los nuevos genes a través de transferencia vertical a células hijas y horizontal por intercambio de plásmidos; o igualmente producto de una conversión lisogénica (15).

Se han adoptado tres términos importantes en el ámbito de resistencia: primero, multiresistencia (MDR), conocido como la ausencia de sensibilidad de un antibiótico de 3 o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones. Segundo, resistencia extensa (XDR) que es la resistencia a todas las familias exceptuando uno o dos antibióticos. Por último, la panresistencia (PDR) como ausencia de sensibilidad completa a todos los antibióticos (16). Debido a que la resistencia se ha extendido a tantas líneas de tratamiento, las opciones terapéuticas en las enfermedades infecciosas van haciendo más escasas, y si no se toman medidas esta problemática va a empeorar hasta que no queden medicamentos para tratarlas (16).

Principios del tratamiento antibiótico

La gran mayoría de los antibióticos disponibles en la clínica se basan en su estructura en productos naturales de diferentes microorganismos (18). Estos microorganismos han desarrollado diferentes moléculas para poseer una ventaja evolutiva frente a otros microorganismos. Estos compuestos alteran las diferentes estructuras intracelulares de otros microorganismos, lo que altera su funcionamiento o simplemente causa la muerte del mismo.

Existen diferentes líneas de antibióticos que se han descubierto y desarrollado a lo largo del tiempo y estos se clasifican según su mecanismo de acción (18):

Inhibidores de la pared bacteriana

Inhibidores de la pared bacteriana

1. *β-lactámicos*: se caracterizan porque inhiben la síntesis de la pared de peptidoglicano de las bacterias (18). Esto lo hacen bloqueando las proteínas de unión a la penicilina (PBP por su sigla en inglés), por lo que no se lleve a cabo el último paso en la síntesis de la pared bacteriana, la transpeptidación (18).

- *Penicilinas*: Están conformadas por un anillo tiazolidina unido a un anillo β -lactámico y a una cadena lateral R (19).

- ❖ La penicilina G y la penicilina V: son eficaces contra microorganismos gram positivos, cocos gram negativos y anaerobios no productores de β -lactamasas (19). Sin embargo, estos antibióticos son hidrolizados fácilmente por penicilinasas (19).

- ❖ Penicilinas resistentes a penicilinasas: oxacilina, cloxacilina, nafcilina. Se utilizan como la primera línea para pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (18).

- ❖ Aminopenicilinas: ampicilina y amoxicilina (18). Estos compuestos tienen actividad contra bacilos gram negativos además de los cubiertos por las demás penicilinas. Son sensibles a la hidrólisis por β -lactamasas por lo que van acompañadas generalmente de un inhibidor de β -lactamasas (18,19). La ampicilina tiene actividad contra *Enterococcus faecalis*.

- ❖ Ureidopenicilinas: piperacilina y mezlocilina. que tienen actividad contra *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. y otros microorganismos gram negativos comunes en la clínica (19).

- *Cefalosporinas*: Tienen mejor tolerancia a las β -lactamasas y por eso un mayor espectro de actividad (18).

- ❖ Primera generación: cefalexina, cefazolina, entre otras. Tienen actividad contra bacterias gram positivas incluido *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, al igual que una gran variedad de enterobacterias. (20). No tienen actividad contra *Enterococcus* spp. y *Listeria monocytogenes*.

- ❖ Segunda generación: tienen actividad contra los anteriores más *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. y *Serratia* spp. indol-positivos y *Neisseria* spp. (20).

- ❖ Tercera generación: ceftriaxona, cefotaxime, ceftazidime (20). Estos compuestos poseen una mejor actividad contra bacilos gram negativos. Con la excepción de ceftazidime, tienen una pobre actividad contra *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (20). Adicionalmente, estas cefalosporinas tienen poca actividad contra bacterias gram positivas.

- ❖ Cuarta generación: cefepime, con actividad contra cocos gram positivos y bacilos gram negativos, tiene actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* (19,20)

- ❖ Quinta generación: ceftarolina. Tiene actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (18,19).

- *Monobactámicos*: aztreonam, tienen buena actividad contra bacilos gram negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* (20). Sin embargo, es susceptible a ser hidrolizado por diferentes β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas.

- *Carbapenémicos*: meropenem, imipenem, doripenem, ertapenem, quienes tienen actividad contra una amplia gama de bacilos gram negativos incluyendo *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*

spp. multirresistentes (18-20). Meropenem tiene mejor actividad contra bacterias gram negativas pero no es muy eficaz contra gram positivos. Ertapenem tiene una actividad más reducida que los demás carbapenémicos y no tiene actividad frente a *Pseudomonas spp.* Imipenem posee actividad contra *Enterococcus spp.*, mientras que *Proteus spp.* y *Serratia spp.* intrínsecamente son menos susceptibles a este compuesto (18-20).

1. *Glicopéptidos:*

- *Vancomicina y teicoplanina:* su mecanismo se basa en la unión al extremo D-Ala-D-Ala del pentapéptido nascente, por lo que no permiten que se complete la síntesis de la pared celular (20). La vancomicina fue aislada de la bacteria *Amycolatopsis orientalis* (19). Ambos compuestos tienen actividad contra microorganismos gram positivos, pero no son muy buenos contra gram negativos ya que no ingresan a través de su pared celular. En la clínica se usa para el tratamiento de pacientes con infecciones por SARM, neumococos y enterococos resistentes a ampicilina, al igual que pacientes con infecciones por *Clostridioides difficile* resistente a metronidazol (18).

Inhibidores de la síntesis de proteínas:

Se unen al ribosoma en sus diferentes subunidades e inhiben el proceso de traducción de proteínas (18).

1. *Subunidad 30s:*

- *Aminoglucósidos:* son bactericidas cuya actividad depende de la concentración. Algunos ejemplos de estos son: gentamicina, estreptomina, amikacina, neomicina (18). Tienen actividad sobre todo contra bacterias gram negativas como *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, Tienen actividad moderada contra gram positivos y poca actividad contra anaerobios (19). Este grupo de antibióticos tiene el problema de efectos adversos como nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular (18).

- *Tetraciclinas y glicilglicinas:* ejemplo de las tetraciclinas son la tetraciclina, doxiciclina y minociclina; de las glicilglicinas el ejemplo más destacado es la tigeciclina. Estos fármacos entran por difusión pasiva a través de porinas en la membrana de las bacterias para llegar al citoplasma donde cumplen su función (18). Las tetraciclinas son bacteriostáticos y actúan frente a una gran cantidad de bacterias aerobias, anaerobias, gram positivas y gram negativas (18). La doxiciclina se caracteriza por ser de elección para infecciones de transmisión sexual por gérmenes atípicos como *Chlamydia spp.*, peste, rickettsiosis, tularemia, brucelosis, infecciones por espiroquetas, SARM (20).

2. *Subunidad 50s*

- *Lincosamidas:* La clindamicina es la representante de este grupo. Este medicamento inhibe la formación de complejos de iniciación en la síntesis de proteínas realizada por el ribosoma y bloquea reacciones de translocación de aminoácidos. Comparte su sitio de acción con la eritromicina (19) y tiene actividad contra gram positivos como neumococo, *Streptococcus pyogenes*

y *Streptococcus viridans*, además tiene actividad contra *Staphylococcus aureus*. Dentro de las reacciones adversas de este medicamento podemos encontrar la colitis pseudomembranosa por *C. difficile*, reacciones anafilácticas y síndrome de Stevens Johnson (18).

- *Macrólidos*: los medicamentos de este grupo son eritromicina, claritromicina, azitromicina (19). Estos son medicamentos bacteriostáticos que se unen a la subunidad 50s ribosomal en un sitio cercano al sitio de unión de la clindamicina y el cloranfenicol (18). Su actividad aumenta en mayores concentraciones y en presencia de pH alcalino, tienen buena actividad contra cocos gram positivos y bacilos aerobios gram positivos (18,19)

- *Oxazolidinonas*: el representante de este grupo es el linezolid. Este se une al ribosoma en su subunidad 50S para evitar la formación del complejo ribosoma-fMet-tRNA y evita así la síntesis de proteínas de la bacteria (18). Tiene actividad contra gram positivos como estafilococos, estreptococos, cocos anaerobios gram positivos, algunos de estos son *Corynebacterium spp.*, *Nocardia spp.* y *L. monocytogenes*. El principal papel del linezolid es en el tratamiento de enterococos y *S. aureus* resistentes a vancomicina. Los principales efectos adversos son hematológicos, como trombocitopenia, anemia y neutropenia, también se ha descrito neuropatía óptica o periférica y acidosis láctica (19).

- *Estreptograminas*: La quinupristina (estreptogramina A) y dalfopristina (estreptogramina B) son inhibidores de la síntesis de proteínas, los cuales comparten sitio de acción con la clindamicina (18,19). Se usan para el tratamiento de infecciones por estafilococos o

- *E. faecium* resistente a vancomicina, pero no tienen actividad contra *E. faecalis* ya que este es intrínsecamente resistente (19). Los problemas más comunes con este antibiótico están relacionados con la administración parenteral ya que pueden causar flebitis, mialgias y artralgias (19).

Antibióticos con acción sobre la membrana:

- *Polimixinas*: son producido por *Bacillus polymyxa*. (18). La *polimixina B* es una mezcla de polimixinas B1 y B2. La colistina, también conocida como polimixina E, es producida por *Bacillus colistinus* (18). Estos antibióticos tienen su actividad en la membrana celular, debido a que son compuestos anfipáticos, pueden alterar la integridad de la membrana y la destruyen, lo que genera lisis de la bacteria (18). Su actividad se limita a bacterias gram-negativas. Tiene actividad contra *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos, menos *proteus* y *serratia* (21). Se diferencian en que la colistina tiene mayor concentración en orina, por lo cual tiene mayor efectividad en IVU, por el contrario, la polimixina se concentra más en los tejidos (19). Su toxicidad primaria es dosis dependiente y genera nefrotoxicidad, además de eso también puede generar debilidad muscular, apnea, parestesias y vértigo (20).

- *Daptomicina*: antibiótico polipeptídico que se une a las membranas generando la despolarización, pérdida del potencial de membrana y la muerte bacteriana. Se usa para bacterias gram positivas resistentes a vancomicina entre ellas los enterococos y *S. aureus*. Cabe resaltar que

la daptomicina no puede ser usada en pacientes con neumonía, debido a que se inactiva con la presencia del surfactante pulmonar (19).

Antibióticos con acción sobre el DNA y síntesis de ácidos nucleicos

- *Metronidazol*: Es un fármaco del grupo de los nitroimidazoles el cual tiene la característica de actuar contra bacterias anaerobias y parásitos (18). Este fármaco actúa en el DNA e inhibe la replicación celular (18). Adicionalmente, tiene actividad frente a microorganismos como: *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Gardnerella* spp. y *Helicobacter* spp. (20). Los microorganismos *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp. y *Lactobacillus* spp. son intrínsecamente resistentes. Este medicamento puede generar nefrotoxicidad y en casos graves causa neutropenia (19).

- *Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX)*: esta combinación inhibe la síntesis de folato (18,19). Esto lo realiza secuencialmente en dos pasos en los que estos antibióticos actúan sinérgicamente (18,19). Primero, el sulfametoxazol inhibe la sintasa de dihidropteroato y, en segundo lugar, el trimetoprim inhibe la tetrahidrofolato reductasa (18). Tiene actividad contra *Haemophilus ducreyi*, *Nocardia* spp. y *Klebsiella granulomatis* (19,20). Presenta poca actividad en el tratamiento de *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos, especialmente en infecciones de vías urinarias, solamente el 29% son susceptibles a TMP-SMX (22). Se ha visto en los últimos años que cepas de *Neisseria meningitidis*, *Shigella* spp. y *E. coli* se han vuelto resistentes a las sulfonamidas (21).

- *Quinolonas*: dentro de este gran grupo se encuentra la ciprofloxacina y la moxifloxacina. Tiene actividad contra una gran variedad de microorganismos gram positivos y gram negativos. La resistencia contra las quinolonas aparece por mutaciones en genes bacterianos encargados de la codificación de DNA girasa o topoisomerasa (19).

Mecanismos de resistencia de las bacterias

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un proceso que se inició desde antes de que el hombre empezara a utilizar diferentes medicamentos para este propósito, ya que la aparición de estos mecanismos tiene que ver con las propiedades adaptativas de las bacterias para su supervivencia (20). Los microorganismos al verse amenazados desencadenan una serie de mutaciones en su genoma de manera aleatoria con el fin de adquirir características que les permitan sobrevivir a la amenaza (20).

Hay tres mecanismos principales por los cuales las bacterias se adaptan para sobrevivir a los diferentes antibióticos (21):

1. *Alteraciones de la permeabilidad*: se divide en dos grandes mecanismos
 - Disminución de la entrada del antibiótico en el microorganismo patógeno.
 - Bombas de eflujo para la expulsión de microorganismos

2. *Enzimas bacterianas que inhiban el antibiótico*
3. *Alteración de las proteínas en las que actúa el fármaco*

❖ *Alteraciones de la permeabilidad*

- Disminución de la entrada de los antimicrobianos: muchos de los mecanismos de acción de los antibióticos requieren la entrada de este al microorganismo para alcanzar un objetivo intracelular (24). Por lo que modificaciones en la estructura de la membrana de las bacterias permite evitar la entrada de antibióticos (24). Por ejemplo, en las bacterias gram negativas existe una membrana externa semipermeable la cual permite la entrada de moléculas polares hasta cierto tamaño (24). Para ingresar al citoplasma, los antibióticos tienen que pasar por unas proteínas de transporte que se llaman porinas. Estas porinas se organizan en la membrana para permitir el paso de sustancias (24). Cuando se generan mutaciones en los genes que codifican para las diferentes porinas, estas pueden cambiar su estructura, por lo que los antibióticos que previamente tenían la facultad de atravesar la membrana, pierden esa propiedad (20). Un ejemplo es la porina OprD, la cual está en la membrana externa de *P. aeruginosa*, y sirve para la difusión de ciertas moléculas como carbapenémicos (en especial imipenem), aminoácidos básicos y péptidos pequeños. Sin embargo, se ha visto que en los últimos años han aparecido cepas que carecen de esta porina, y por lo tanto presentan resistencia frente a imipenem y otros carbapenémicos (25).

- Bombas de eflujo para la expulsión de múltiples sustancias: las bombas de eflujo son proteínas de la membrana externa de las bacterias las cuales expulsan a los antibióticos y otras sustancias que entran al espacio periplásmico y que pueden amenazar la sobrevivencia de la bacteria (26). Un ejemplo clásico se da en *E. coli* cuando produce proteínas codificadas por plásmidos que le permiten expulsar tetraciclinas por bombas (27). Las bombas de expulsión MexAB-OprM, la sobreexpresión de esta bomba genera resistencia a carbapenémicos y otras clases de antimicrobianos (28).

❖ *Enzimas bacterianas que modifican el antibiótico*: este es uno de los mecanismos más eficaces por los cuales las bacterias sobreviven a los antibióticos, especialmente en bacterias gram negativas (19). Las enzimas mejor descritas son las β -lactamasas (19) que son un grupo de enzimas que afecta a los compuestos β -lactámicos. Estas enzimas son capaces de hidrolizar el anillo β -lactámico, quitándole al antibiótico todas sus propiedades farmacológicas (26). La clasificación de Ambler permite clasificar las β -lactamasas en cuatro grupos basado en sus propiedades moleculares.

➤ Las β -lactamasas de clase A y D se caracterizan por ser activas contra bencilpenicilinas y derivados de penicilinas que actúan contra cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos (26).

➤ Las enzimas de clase B de Ambler o metalo- β -lactamasas son un grupo heterogéneo de enzimas, que se caracterizan por requerir un átomo de zinc en su sitio activo. Las metalo- β -lactamasas son capaces de hidrolizar prácticamente todos los β -lactámicos, con la excepción del aztreonam (29).

➤ Las β -lactamasas de clase C son cefalosporinasas que se encuentran principalmente codificadas en el ADN cromosomal de enterobacterias, aunque también se han encontrado codificados en plásmidos. Se caracterizan por hidrolizar más preferencialmente las cefalosporinas y

usualmente son resistentes a la acción de los inhibidores de β -lactamasas “clásicos” como sulbactam, ácido clavulánico y tazobactam. (26).

Las primeras cepas de bacterias productoras de β -lactamasas se descubrieron en *S. aureus* e inicialmente se llamaron penicilinasas (por su capacidad de hidrolizar la penicilina) (24). En los años 1970 se descubrieron compuestos β -lactámicos, que se unen de manera covalente a las β -lactamasas, inhibiendo así su actividad hidrolítica (23). Estas moléculas, como los son el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam inhiben de forma débil a las PBPS por sí solos pero son capaces de inactivar una amplia gama de β -lactamasas de espectro extendido y aquellas de menor espectro hidrolítico (23). Este efecto es útil para evitar la hidrólisis de ciertos antibióticos como ampicilina, amoxicilina o piperacilina (23).

Los nuevos compuestos avibactam, vaborbactam y otras moléculas que aún están en desarrollo son inhibidores de β -lactamasas no β -lactámicos poseen la capacidad de inhibir una gran variedad de β -lactamasas de clase A, C y D, incluyendo aquellas con actividad de carbapenemasas (30).

Existen continuas mutaciones que producen expresión de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), manifestándose como resistencia a cefalosporinas de tercera generación (como por ejemplo ceftazidime y ceftriaxona). Los microorganismos productores de BLEEs se caracterizan por ser susceptibles a las combinaciones de un β -lactámico en combinación con un inhibidor de β -lactamasas, cefamicinas y a los carbapenémicos (19). Por lo tanto, en la clínica se utiliza frecuentemente un inhibidor β -lactámico de β -lactamasas que tiene mayor afinidad por la enzima. Al unirse de forma covalente a la β -lactamasa impide la destrucción del antimicrobiano y de esta manera permite su acción (24). Adicionalmente, los microorganismos que portan genes que codifican para BLEEs frecuentemente son resistentes a otros grupos de antimicrobianos, como aminoglucósidos, quinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol, debido a que estos genes suelen ser transferidos dentro del mismo plásmido (30).

Otros patrones de resistencia bacteriana que se han documentado en la actualidad causantes de resistencia antimicrobiana son las BLEA (β -lactamasas de espectro amplio) consiste en resistencia a inhibidores de β -lactamasas, cefalosporina de primera generación, sensibles a cefalosporinas de tercera y cuarta generación (30).

Las β -lactamasas tipo AmpC constituyen el grupo C de Ambler y por lo tanto son β -lactamasas con un residuo de serina en su sitio activo. Estas enzimas son expresadas por diferentes microorganismos. Su expresión permite conferir resistencia frente antibióticos como penicilinas, cefalosporinas e incluso contra combinaciones de antibióticos con inhibidores de β -lactamasas. Algunos ejemplos de microorganismos que codifican para una enzima de clase C de manera cromosomal son *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *P. aeruginosa* y *Klebsiella aerogenes*. (31). Al ser expresadas en bajos niveles, estas enzimas se caracterizan por hidrolizar antibióticos β -lactámicos hasta las cefalosporinas de segunda generación. Curiosamente, en el caso de *E. coli*, la expresión de β -lactamasas de tipo AmpC es tan baja, que el patrón usual de este microorganismo es susceptible a todos los β -lactámicos. Por otro

lado, en el caso de ser hiperexpresadas, los microorganismos productores de β -lactamasas de tipo AmpC son capaces hidrolizar cefalosporinas de tercera generación, cefamicinas y combinaciones de β -lactámicos con inhibidores β -lactámicos de β -lactamasas (26).

Las carbapenemasas son un grupo de β -lactamasas heterogéneas, que se caracterizan por su capacidad de hidrolizar a los antibióticos carbapenémicos, pero en su mayoría son capaces de hidrolizar cualquier otro compuesto β -lactámico con algunas excepciones. En los grupos A, B y D de Ambler se encuentran β -lactamasas con actividad de carbapenemasas. Las carbapenemasas de clase A más comúnmente encontradas son las de tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase). Este grupo se caracteriza por su capacidad de hidrolizar a todos los β -lactámicos, pero son inhibidos por nuevas moléculas como avibactam o vaborbactam. Por otro lado, las carbapenemasas de clase B, también son capaces de hidrolizar a todos los β -lactámicos, con la excepción del aztreonam. Sin embargo, estas enzimas no son inhibidas por los nuevos inhibidores no β -lactámicos. Por último, las carbapenemasas de clase D, tienen un perfil de hidrólisis variable. Las enzimas de tipo OXA-48, que probablemente son los representantes más famosos de este grupo, se caracterizan por tener actividad hidrolítica contra carbapenemasas, pero solamente una actividad muy reducida contra cefalosporinas de tercera generación (26).

❖ *Alteración del sitio de acción del fármaco:* si se modifica el sitio de acción del fármaco, este puede disminuir su afinidad por ese sitio específico y no poder realizar su mecanismo de acción, generalmente se da por sustitución de aminoácidos en proteínas bacterianas, lo que hace que la proteína no pierda su función dentro de la bacteria, pero si pierde su afinidad por el antibiótico (21). Las alteraciones en la estructura de las PBP son un factor muy importante para la creación de los neumococos resistentes a la penicilina y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), pero también es un mecanismo frecuente en *P. aeruginosa* (21).

Transmisión de los mecanismos de resistencia

La resistencia ejercida por las bacterias hacia el tratamiento antibiótico comprende diversos mecanismos (32). Las bacterias pueden heredar sus genes de manera vertical o transmitirlos por medio de plásmidos, transposones o integrones para poder diseminar las propiedades que adquieren luego de exponerse a su medio ambiente (32).

La transmisión vertical se llama a las mutaciones que le confieren resistencia a una bacteria y que son transmitidas a la descendencia a través de la división celular (33). Las bacterias se reproducen de manera asexual por fisión binaria. En este proceso el ADN se replica, el citoplasma migra a los dos polos opuestos y la membrana se divide dejando dos células del mismo tamaño y ADN que su progenitora, incluyendo los mecanismos de resistencia que heredó o desarrollo. (33)

La transmisión horizontal es el intercambio de genes entre bacterias que comparten un espacio contiguo que se puede dar principalmente por tres mecanismos (32):

1. Transformación: las bacterias tienen la habilidad de captar fragmentos de ADN bacteriano que se encuentran en su medio y los incorporan a su propio ADN, tomando las propiedades del fragmento incorporado (32).
2. Transducción: es la transmisión de ADN entre dos bacterias por medio de bacteriófagos. Estos últimos son virus que infectan bacterias y se replican utilizando el material genético de su huésped, de esta manera los bacteriófagos pueden acoplar fragmentos de ADN de un huésped a otro (32).
3. Conjugación: se llama el proceso en el cual las bacterias intercambian fragmentos de su ADN a través de conexiones entre su citoplasma, llamados pilis (33).

Los plásmidos son moléculas de ADN de forma circular que se encuentran en el citoplasma separados del ADN cromosómico, estos fragmentos se replican independientemente y pueden transmitirse entre bacterias por conjugación (33).

Alternativas de soluciones

El aumento de la resistencia de los microorganismos hacia los antimicrobianos genera consecuencias en diferentes aspectos a nivel global (34). La resistencia a antibióticos se asocia con un aumento de la morbilidad, costos en salud, que se refleja en inversiones para antibióticos de mayor espectro antimicrobiano, aumento de riesgo de falla terapéutica y de estancia hospitalaria lo que hace que sea necesaria la implementación de técnicas que promuevan el uso adecuado de antibióticos (34)

Fue hasta en 1996 que se utilizó el término “Antimicrobial Stewardships” el cual fue introducido por dos internistas de la Universidad de Emory, quienes sugirieron la necesidad de un mecanismo de control para el uso de antibióticos mediante de la utilización de métodos epidemiológicos para así prevenir y controlar el problema de resistencia (35).

Programas de Optimización de Antibióticos:

Los Programas de Optimización de Antibióticos (PROAs) son definidos como programas establecidos por instituciones prestadoras de servicios de salud, que incentivan el uso racional y sistemático de antibióticos con el objetivo de alcanzar resultados óptimos en los centros de salud que disminuyan la incidencia de resistencia antimicrobiana (36,37,38). Los PROAs tienen como objetivo disminuir el uso innecesario, erróneo y prolongado de antibióticos, así como la formulación de medicamentos costosos y potencialmente tóxicos mediante guías y parámetros creados por cada institución, para la selección óptima de un antibiótico, su dosificación y duración del tratamiento, además, recomienda el seguimiento de dicho medicamento (36,38).

Los PROAs están constituidos por un equipo multidisciplinario (36-38). Los integrantes que deben estar idealmente, como miembros base del equipo, son un farmacéuta con una especialización en enfermedades infecciosas y antimicrobianos, un infectólogo o médico certificado

en estudio y tratamiento de enfermedades infecciosas y un microbiólogo experto en resistencia antimicrobiana quienes tienen como función básica revisar la implementación del programa (36,37). Adicionalmente, en el programa se incluyen profesionales de diferentes disciplinas que se consideren necesarios para el proyecto, teniendo en cuenta que si la institución cuenta con una unidad de cuidado intensivo (UCI), el equipo debe estar conformado por un internista, así como se debe incluir la medicina preventiva porque se incluye con control de infecciones (36,37,38).

Para la realización de los instrumentos de los PROAs, cada centro de salud debe tener en cuenta diferentes aspectos (36-38). En primer lugar, la institución debe contar con el comité de especialistas, como se mencionó anteriormente, como trabajadores adscritos a la entidad, de disponibilidad de tiempo completo, para que puedan desarrollar y garantizar el cumplimiento de las guías, teniendo en cuenta las características epidemiológicas, el contexto cultural y los recursos disponibles de cada centro de salud; en segundo lugar, tener en cuenta las recomendaciones que el CDC propone sobre las infecciones en pacientes con microorganismos resistentes y tercero, cada institución debe hacer revisión de los resultados obtenidos por la implementación para que se pueda evaluar la efectividad de las políticas nuevas que se implementan (36,38).

Los programas de optimización de antibióticos deben aplicarse para todo el personal del hospital, deben ser explicados a todos los miembros de las instituciones, así como se deben realizar retroalimentaciones mensuales acerca de los resultados obtenidos en su implementación (38). Durante la implementación, se debe garantizar el máximo reconocimiento institucional, su cumplimiento e incentivos a quienes actúen en pro de su aplicación ya que depende de ello poder ver resultados y evaluar el impacto económico de los programas (36,38).

La implementación de los PROAs ha demostrado tener resultados positivos en estudios que se llevaron a cabo en su gran mayoría en Estados Unidos y Europa (39). Los PROAs reportan resultados positivos en los diferentes centros hospitalarios ya que se asocian a una disminución en la duración del tratamiento y de la hospitalización, así como de la resistencia a antibióticos mostrando un impacto económico favorable en estos países (40,41). Por otro lado, se asocian a una disminución en el uso de antibióticos, incluyendo la dosis y cantidad de pacientes en tratamiento (42).

Metodología

1. Tipo de estudio:

Revisión narrativa con herramientas de una revisión sistemática

2. Pregunta clínica:

¿Cuál es el impacto de los PROAs en Latinoamérica?

3. Pregunta PICO:

Se incluye el criterio de pregunta PICO como herramienta para la construcción acertada de la pregunta problema referenciado y facilitar el desarrollo de este trabajo

Tabla 1. Pregunta PICO

Población:	Latinoamérica
Intervención:	Implementación del Programa de Optimización de antibióticos (PROA)
Comparación:	No se realiza en este estudio NA
Outcome (Resultado):	Impacto de los PROAs en cuanto a desenlaces clínicos, resistencia antimicrobiana y costos

4. Términos MESH y DECS:

Para realizar la búsqueda de artículos utilizados en este trabajo se incluyeron los siguientes términos:

a. Términos DECS:

- Resistencia Bacteriana a Antibióticos
- Bacterias
- Bacterias anaerobias
- Antibacterianos
- Antibiótico profilaxis
- administração & dosagem
- provisão & distribuição
- Gestão de Antimicrobianos
- Programas de Optimización del Uso de los Antimicrobianos

b. Términos MESH

- Bacteria
- Gram Negative Bacteria
- Gram-Negative Facultatively Anaerobic Rods
- Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

- Anti-Bacterial Agents
- Antibiotic Prophylaxis
- Drug Resistance, Microbial
- Antimicrobial Stewardship
- Mortality
- Latin America
- Mexico
- Brazil
- Colombia

5. Parámetros de búsqueda:

- Especie: humanos
- Idioma: inglés, español, portugués
- Localización geográfica: latinoamérica
- Fecha de publicación: últimos 10 años
- Tipo de literatura: revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, artículos originales, boletines internacionales.

6. Criterios de inclusión y de exclusión

En el proceso de selección de los artículos se incluyeron los criterios de inclusión mencionados en la tabla 2 y los criterios de exclusión mencionados en la tabla 3:

Tabla 2. Criterios de inclusión

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none"> ● Artículos que reporten los resultados obtenidos con la implementación del PROA en su institución en países latinoamericanos ● Artículos con pacientes de todas las edades, en quienes se cumplan los criterios para la implementación del PROA y que reporten las estrategias para su implementación, impacto económico, el desenlace clínico, el comportamiento de la resistencia bacteriana o los recursos utilizados para al implementarlo dentro de las instituciones en países latinoamericanos ● Artículos sobre estudios sobre estrategias extrahospitalarias para promoción del uso racional de antibióticos en países latinoamericanos

Tabla 3. Criterios de exclusión

Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Ninguno

7. Algoritmos de búsqueda

1. (Antimicrobial Stewardship) OR (Drug Resistance, Microbial) AND (Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae) OR (Drug Resistance, Microbial) AND (Antibiotic Prophylaxis) OR (Antimicrobial Stewardship)
2. (Drug Resistance, Microbial) OR (Antibiotic Prophylaxis) AND (Antimicrobial Stewardship)
3. (Gestão de antimicrobianos) OR (provisão & distribuição) OR (administração & dosagem) AND (db:("LILACS"))
4. ("Brazil"[Mesh]) AND "Antimicrobial Stewardship"[Mesh]
5. ("Latin America"[Mesh]) AND "Antimicrobial Stewardship"[Mesh]
6. ("Antimicrobial Stewardship"[Mesh]) AND "Mexico"[Mesh]
7. ("Antimicrobial Stewardship"[Mesh]) AND "Colombia"[Mesh]
8. ("Antimicrobial Stewardship"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]
9. ("Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae"[Mesh]) AND "Brazil"[Mesh]
10. ("Anti-Infective Agents"[Mesh]) AND "Antimicrobial Stewardship"[Mesh]

8. Bases de datos

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: 1. Pubmed 2. Lilacs 3. Proquest, aplicando los algoritmos previamente mencionados; se realizó una búsqueda inicial con los criterios de inclusión y exclusión planteados, posteriormente, se seleccionaron los artículos en el siguiente orden: primero por título, luego los seleccionados se filtraron por abstract, posteriormente se seleccionaron por contenido los cuales fueran pertinentes para esta revisión. Es necesario resaltar, que durante el proceso se aplicó la estrategia de investigación en bola de nieve. Finalmente se excluyeron artículos repetidos.

Para este trabajo se utilizaron las siguientes bases de datos:

8.1 Lilacs

- La primera búsqueda se realizó con el primer algoritmo, en donde se encontraron 27 artículos los cuales posterior a la revisión del título, resumen y aplicando criterios de

inclusión y de exclusión, se redujeron a 4 artículos localizados en las posiciones 1, 19, 20 y 21.

- La segunda búsqueda se realizó con el segundo algoritmo, en donde se encontraron 1 artículos en los cuales posterior a la revisión del título, resumen y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se seleccionó.

- La tercera búsqueda que se realizó en esta base de datos aplicando el algoritmo 3, donde se obtuvieron 11 artículos, los cuales posterior a la revisión de títulos, resúmenes y aplicando criterios de inclusión y de exclusión se redujeron a 5 artículos en la posición 1,3,5,10 y 11.

- La cuarta búsqueda se realizó aplicando el algoritmo 4, donde se obtuvieron 17 artículos, los cuales posterior a la revisión de títulos, resúmenes y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se redujo a un artículo localizado en la posición 4.

- La quinta búsqueda se realizó aplicando el algoritmo 5, donde se obtuvo un total de un artículo, el cual posterior a la revisión del título, resumen y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se descartó el artículo.

- La sexta y última búsqueda se realizó aplicando el algoritmo 6, donde se obtuvieron 10 artículos, los cuales posterior a la revisión de títulos, resúmenes y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se redujo a 4 artículos localizados en la posición 2,3,4 y 8.

8.2 Pubmed:

- La primera búsqueda se realizó aplicando el algoritmo 5, donde se obtuvo un total de tres artículos, los cuales posterior a la revisión de títulos, resúmenes y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se descartaron los tres artículos.

- La segunda búsqueda se realizó aplicando el algoritmo 6, donde se obtuvo un solo artículo localizado en la posición 1.

- La tercera búsqueda se realizó aplicando el algoritmo 7, donde se obtuvieron dos artículos, los cuales posterior a la revisión de títulos, resúmenes y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se redujeron a un artículo localizado en la posición 1.

- La cuarta búsqueda se realizó aplicando el algoritmo 8, donde se obtuvieron dos artículos, los cuales posterior a la revisión de títulos, resúmenes y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se redujo a un artículo en la posición 2.

- La quinta búsqueda se realizó aplicando el algoritmo 9, donde se obtuvieron 24 artículos, los cuales posterior a la revisión de títulos, resúmenes y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se redujeron a un artículo localizado en la posición 5.

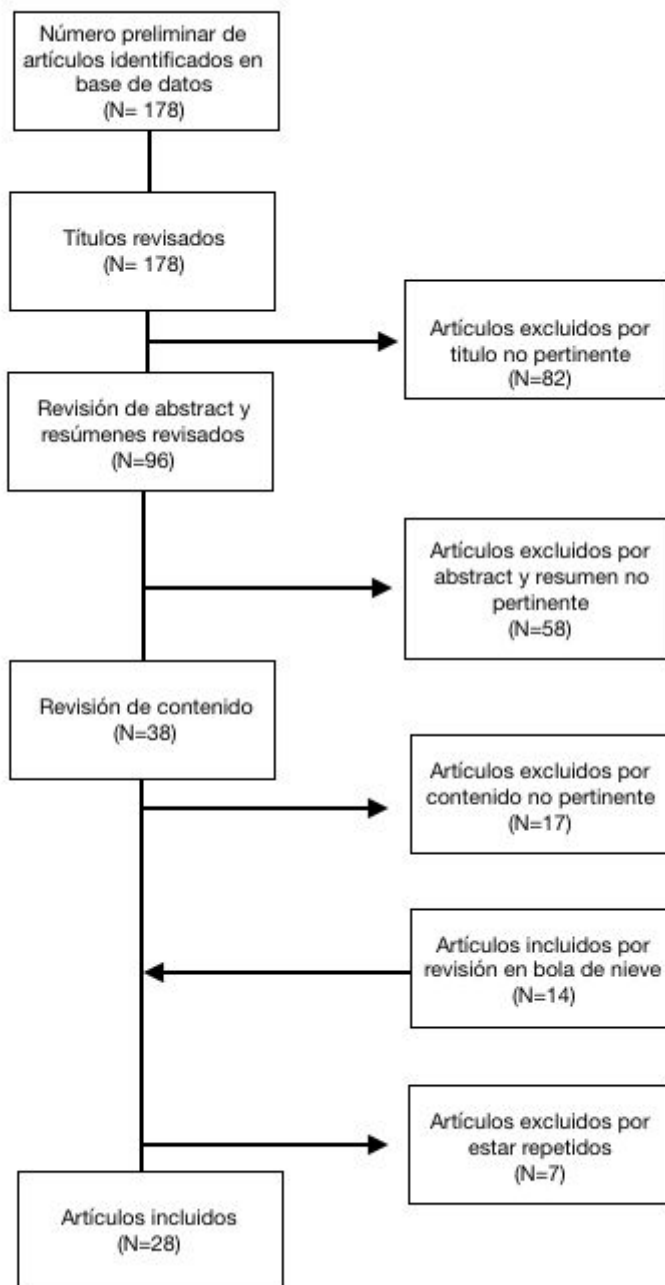
8.3 Proquest

- La primera búsqueda en esta base de datos se realizó con el algoritmo 1, en donde se encontraron 4 artículos el cual posterior a la revisión del título, resumen y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se descartaron los 4 artículos.

- La segunda búsqueda en esta base de datos se realizó con el algoritmo 2, en donde se encontraron 7 artículos el cual posterior a la revisión del título, resumen y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se descartaron los 7 artículos.
- La tercera búsqueda en esta base de datos se realizó con el algoritmo 3, en donde se encontraron 31 artículos el cual posterior a la revisión del título, resumen y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se descartaron todos.
- La cuarta búsqueda en esta base de datos se realizó con el algoritmo 5, en donde se encontraron 20 artículos el cual posterior a la revisión del título, resumen y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se redujo a un artículo localizado en la posición 1 y 7.
- La quinta búsqueda en esta base de datos se realizó con el algoritmo 6, en donde se encontraron 7 artículos el cual posterior a la revisión del título, resumen y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se redujo a un artículo localizado en la posición 1.
- Posteriormente, se realizó diferentes búsquedas con los algoritmos del 7-12 donde se encontraron en total 10 artículos el cual posterior a la revisión del título, resumen y aplicando criterios de inclusión y de exclusión, se descartaron por no cumplir los criterios.

En la figura 1 se presenta de manera gráfica el proceso de selección y exclusión de artículos para el presente trabajo

Figura 1. Diagrama representativo del proceso de selección y exclusión de artículos



Resultados

En la búsqueda se encontraron un total de 15 artículos realizados en diferentes países de Latinoamérica, dos de Brasil, tres sobre México, tres de Colombia, uno de Argentina, uno de Perú, dos de Chile, tres artículos donde incluyen diferentes países de Latinoamérica de manera global, predominando el idioma español, publicados en entre 2008-2019 entre los cuales la mayoría

correspondía a revisiones sistemáticas, reporte de casos, no se encontraron estudios de corte transversal, los principales resultados que se encontraron fueron los siguientes.

Implementación

De acuerdo a un estudio por Howard et al. que fue publicada en el año 2012, el cual se basa en una encuesta contestada por internet con el objetivo de conocer los requerimientos de implantación de un PROA en los hospitales, se obtuvo respuesta de 660 hospitales en 67 países de los cuales 103 hospitales eran de países Latinoamericanos (41).

Se encontró que hubo un 52% de los países, incluyendo algunas regiones de Latinoamérica, que presentan ya estructurado un PROA y solamente un 4% está planeando en introducirlo. Para la implementación de este programa, el 29% de los participantes de la encuesta coincidieron que el mayor problema era la falta de personal o de apoyo económico, exceptuando Sudamérica, los cuales apuntaron a la falta de conciencia acerca de la resistencia antimicrobiana por la parte administrativa, la razón principal por la cual la implementación de un PROA se dificulta (41).

Por otro lado, el 89% de los hospitales realizaron educación del personal de atención médica como método para poder introducir y ejecutar un PROA en el hospital, las cuales se describen dos modalidades de implementación: la primera, como clase magistral (65%), la segunda, de manera escrita (45%) y más del 25% tenían actualizaciones del programa cada 1 o 2 años. En este estudio se resalta la dificultad de ponderación de resultados ya que son encuestas de respuesta abiertas por internet, no caracterizan los PROA que se aplicaron ni la duración para su implementación (41)

En un estudio de Levy-Hara en el 2017, se estableció que la media del tiempo el cual se demora realizar la implementación de un PROA es de aproximadamente 3 años. Estos datos se obtuvieron a través de encuestas regionales para poder conocer el estado de los PROA en la actualidad realizadas en el 2012 respondiendo 67 países entre ellos de Argentina, Perú, Brasil, Venezuela, Chile, Colombia y Uruguay. Los hospitales indican que tenían una política de PROA ya establecida (56% de los hospitales mundial), en Latinoamérica los hospitales en un 64% se tenía un formulario de antimicrobianos para restricción especialmente de carbapenémicos y cefalosporinas. Trece hospitales latinoamericanos no reportaron tener un soporte tecnológico para los PROAs, solo once generaban algún tipo de educación de los PROAs (13).

Marco normativo

En Latinoamérica, se han implementado leyes para la prohibición de venta libre de medicamentos con el objetivo de disminuir la resistencia bacteriana, dentro de las nuevas restricciones se encuentra la solicitud de prescripción médica para su venta, acompañado de campañas para promocionar estas leyes y talleres para concientizar a las farmacias y grandes compañías sobre el uso excesivo, erróneo y liberado de antibióticos (50). Un estudio realizado por Wirtz et al, describen

el impacto de las políticas implementadas en países como: Venezuela, Chile y Colombia sobre la venta libre de antibióticos. En Chile, fue posterior a los años 90 su implementación, en Colombia se empezó a implementar en el 2005 y Venezuela fue hasta el 2006. La reducción del consumo de antibióticos fue medida por la reducción de las dosis diarias por 1.000 habitantes, los resultados en estos países fueron: de 12.3 a 8.5 en Chile, fue el país que más tuvo restricciones en la venta libre; en Colombia de 9.1 a 6.7, su reducción fue menos impactante ya que las políticas fueron implementadas solamente en la capital y no a nivel nacional, por último, en Venezuela se aumentó de 9,9 a 15,3 las dosis diarias ya que el gobierno aunque hizo pública las normas, no las siguieron con exigencia y sin ninguna vigilancia, reportan los autores (42).

Miembros del PROA, herramientas de implementación y seguimiento

Ver anexos

Uso de antibiótico

En los artículos en los que se estudio acerca del uso de antibióticos, se compararon datos antes y después de implementar un PROA y encontraron un cambio en la tendencia del uso de diferentes líneas de estos medicamentos. En un estudio publicado por Pallares et al. en el año 2017, se tomaron datos antes de la aplicación de EL PROA en 2012 y después de la implementación se tomaron entre 2013-2014. luego de comparar los datos a se encontró un cambio drástico en el uso de diversos antibióticos, se reportó tendencia menor en el uso de meropenem (-35%), ceftriaxona (-31%), colistina (-28%), vancomicina (-4%), y un aumento en el uso de imipenem (+507%), daptomicina (+1790%) y linezolid (+277%). En este estudio, los investigadores que explicaron que la disminución del uso de vancomicina estaba relacionado a la ausencia de presentaciones de calidad de esta molécula y que las marcas genéricas resultaron no ser equivalentes en efectividad clínica, debido a esto aumentó el uso de daptomicina y linezolid como alternativas terapéuticas (34).

De forma paralela, En 2011 Pallares y Martínez evaluaron el uso de PROA en dos unidades de cuidado intensivo en Cali y lograron demostrar una reducción del uso de vancomicina, ceftriaxona y ciprofloxacina mientras que hubo un aumento de piperacilina/tazobactam y cefepime que no afectaron los patrones de multirresistencia (43) En ese mismo año, Magedanz et al aplicaron un PROA en un instituto de cardiología en Brasil que consiste en implementar guías y retroalimentar las prescripciones sobre todo en las unidades de cuidado intensivo. con esto lograron una disminución en el consumo de piperacilina/tazobactam (-0.76 DDD/100 pacientes), vancomicina (-0.24) y carbapenémicos (-0.028) mientras que se vio un aumento del uso de cefalosporinas. Estos resultados fueron atribuidos a una disminución en cepas resistentes como pseudomonas resistentes a carbapenémicos (44)

Por otra parte, en Chile en 2015, Fica et tomaron datos posterior a la implementación de un PROA en el hospital militar de Santiago en el cual se introdujeron guías de manejo para profilaxis quirúrgica y reportaron disminución de 221.3 DDD/100 camas a 170 DDD/100 camas después de la implementación del PROA (45). En 2017, Palacios et al realizaron una comparación pre y post intervención luego de aplicar PROA para mejorar la prescripción de profilaxis quirúrgica en 6 hospitales de México. Este estudio se dividió en 3 fases, la primera se enfocó en recolectar datos acerca del uso de antibióticos de manera profiláctica en las 6 instituciones, luego se crearon guías de manejo en las que se daban recomendaciones profilácticas generales haciendo énfasis en las 7 cirugías realizadas con más frecuencia en cada institución. La última fase fue al igual que la primera recolectar datos acerca del uso de antibióticos en las instituciones para comparar antes y después de la implementación del PROA. Los resultados del estudio demostraron una reducción significativa de la prescripción inadecuada con una disminución de 11,9% en inicio inadecuado de los esquemas profilácticos, 7,5% de esquemas inadecuados y 26,5% de dosis no adecuadas después de la implementación del programa. (46).

Resistencia

En los artículos analizados se encontró que algunos estudios refieren una disminución de la resistencia. Sin embargo, la información no reporta datos estadísticos o cuantitativos (47) (48) y un estudio que refiere que no hay cambios en la resistencia (45). Empero, tres artículos, dos en Colombia y otro en Brasil, describen resultados estadísticos (43-45). En Colombia, un estudio realizado en la ciudad de Cali, describe la implementación del PROA en dos UCI de una institución de tercer nivel, para lo cual elaboraron guías instructivas de uso antibiótico, teniendo en cuenta los perfiles de resistencia locales, alternativas en caso de falla terapéutica, instrucción al personal de salud sobre la importancia de la formulación adecuada de antibióticos y las técnicas necesarias para lograrlo, por lo que se obtuvo como resultado alta adherencia del personal médico a las guías (83% UCI-1 y 86% UCI 2), disminución de resistencia antibiótica en microorganismos gram negativos, especialmente *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE superior al 78%, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ciprofloxacina superior al 82% y cefalosporinas de tercera generación del 76%. (43) No obstante, refieren que, aunque su estudio disminuyó la resistencia para infecciones por gram negativos sin cambios en la resistencia a gram positivos, para lograr disminuir la resistencia a estos microorganismos, la literatura sugiere el lavado de manos como técnica adecuada (43).

El segundo artículo en Colombia es realizado en una clínica de tercer nivel en la ciudad de Medellín (34). Durante la elaboración del estudio, que se caracteriza por una etapa preimplementación del PROA en la que se recolectaba la información acerca de la formulación de medicamentos a consideración del doctor, y una fase posterior a la implementación del PROA en la que se realizaron guías institucionales para el tratamiento de las principales patologías así como control de la formulación de carbapenémicos, vancomicina, fluconazol, tigeciclina, daptomicina y linezolid y lectura detallada de antibiogramas; se encontró que con una adherencia a guías del 82% se reportó una disminución significativa de la *Pseudomona aeruginosa* y un aumento de la resistencia de las enterobacterias a ceftriaxona, piperacilina/tazobactam y ampicilina/sulbactam, con una disminución en uso de meropenem, ceftriaxona, colistina y vancomicina y un aumento del uso de imipenem, daptomicina, tigeciclina y linezolid (34).

El artículo publicado en el 2012, describe los resultados obtenidos por la implementación de los PROA, en un hospital de cardiología de Brasil, el cual dividía la implementación del programa en tres fases: La fase 1 que representaba el estudio realizado en los pacientes previo a la implementación del PROA, la fase 2 en la que se iniciaba la implementación y el infectólogo estaba a cargo de la implementación de PROA y en la fase 3 en la que el infectólogo y el farmacéutico estaban a cargo del programa, teniendo en cuenta que se omitía el uso de cefalosporinas de tercera generación y de quinolonas porque implican alto riesgo de resistencia, de carbapenémico, así como de vancomicina (44). Durante el estudio se obtuvo como resultado, que hubo una reducción a la resistencia de carbapenémicos, quinolonas y vancomicina, así como un aumento de la cepa de *Klebsiella* resistente a ceftazidime hasta del 42%, *Pseudomonas* resistente a ceftazidime hasta del

14% asociado a un aumento del consumo de este tipo de antibióticos, lo que se considera es secundario a un fenómeno llamado daño colateral producida por la capacidad de las bacterias de hacer resistencia no intencional a un medicamento a pesar de las intervenciones para disminuir la resistencia en general, lo anterior teniendo en cuenta que hubo una adherencia del personal médico a los PROAS hasta del 64% en estadio 3 y una disminución del 69% de los costos de implementación de antibióticos. (44)

Un estudio realizado en Santiago de Chile, en un hospital militar entre 2015 y 2015 demostró que no hubo disminución de las tasas de resistencia (45). Durante el estudio, se implementó un PROA conformado por tres infectólogos quienes para evaluar la disminución de la resistencia, incluyeron únicamente las infecciones nosocomiales, sin incluir a los pacientes portadores, en pacientes con catéter venoso central, neumonía asociada al uso de ventilador, infección sanguínea por hemodiálisis, infección urinaria por sonda permanente, endometritis vaginal, infecciones posteriores a cirugías, diarrea por *Clostridium difficile* e infecciones por enterococos resistentes a Vancomicina y se estudiaron las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Escherichia coli* multi-resistente, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos reportando que no hubo diferencias (45).

Costos

El uso indiscriminado de antibióticos en estancias hospitalarias incrementa los gastos por el sistema de salud (50). Los sistemas de optimización de antibióticos requieren para su implementación una importante financiación (50). Un estudio realizado en un hospital Universitario de Brasil por L.M. Okumara et al. en el 2016, quiso comparar dos tipos de PROAs: uno convencional, el cual incluye un equipo de análisis clínico para el problema relacionado con los medicamentos antimicrobianos y discusiones de casos con médicos que hablen únicamente de enfermedades infecciosas; y otro “en paquete” que es un PROA completo interdisciplinar, que incluye reuniones periódicas sobre retroalimentación de la prescripción de antibióticos y estrategias para mejorar los tratamientos, por otro lado, establece una inversión de 19.000 USD por cada paciente en UCI con requerimiento de uso de antimicrobiano, estableciéndose relación con reducción de la mortalidad a 30 días, en un paciente por cada cinco pacientes, concluyendo así que este tiene más costo-efectividad que se representa en mayor probabilidad de éxito clínico por aumento de sobrevivencia del paciente y costos razonables de implementación (49).

En un hospital de Militar de Chile, se buscó evaluar el impacto del PROA analizando aspectos de consumo, gasto, mortalidad y reducción de resistencia. Se observó que el consumo de dosis diarias en camas de hospitalización se redujo de 221 a 170 en el primer año posterior a la implementación; el gasto bajó de 13 a 10 dólares por cama y el ahorro se reportó en un 48% siendo un total 393.000 dólares. Adicionalmente se observó una reducción en la mortalidad de los pacientes (45).

Discusión

La resistencia por el uso inadecuado de los antibióticos en la actualidad todavía representa un problema a nivel mundial, como se evidencia en el artículo de Howard et. al., describiendo que en los últimos años se ha reportado aumento en los microorganismo Gram negativos, por lo cual las organizaciones mundiales están implementando diferentes medidas para prevenirlo, haciendo que la administración de medicamentos sea de manera beneficiosa y adecuada para cada uno de los pacientes, con el objetivo de generar conciencia y razonamiento en cuanto a esta problemática, ya que no es un asunto solamente intrahospitalario, también debe haber un papel importante en la regulación extrahospitalaria generando diferentes leyes que sancionen a las instituciones que permitan la venta libre de antimicrobianos sin la prescripción médica correspondiente, realizando controles rigurosos que verifiquen el cumplimiento de estas normas. Las intervenciones deben ser igual de rigurosas para farmacias públicas y privadas, como inhabilitar licencias o cerrar los centros que no cumplan la reglamentación impuestos (41).

Los PROAs son intervenciones que buscan el uso racional de los antibióticos. Sin embargo, el impacto de estos programas es controvertido en Latinoamérica, debido a que la evidencia en nuestra región es escasa. Por otra lado, se puede ver que en Latinoamérica hay un problema por la persistencia de la automedicación especialmente con penicilinas, además del auge en cuanto al uso inadecuado de antibióticos de amplio espectro. A pesar de que se han implementado en diferentes países leyes que promueven el buen uso de estos medicamentos, el cumplimiento de las políticas y la verificación de estas es muy pobre aun por las autoridades correspondientes, como se puede ver en países como Colombia y Venezuela. A pesar de las altas tasas de resistencia, no se evidencia cumplimiento por parte de las farmacias en la venta de antibióticos con prescripción médica y por parte del gobierno no existe un control estricto de esta política. (41).

Constituyentes del PROA:

Analizando los artículos revisados en este trabajo y comparándolos con la literatura, se describen diferentes tipos de PROA, los cuales difieren en su composición. Sin embargo, su objetivo es el mismo. Recopilando esta información, idealmente un PROA debe estar constituido por un infectólogo, siendo el líder para la implementación de un PROA como lo muestran los estudios. No obstante, un farmacéuta ha sido incluido en el 50% de los artículos estudiados, los cuales tienen como función instruir y acompañar al médico tratante quien es el principal encargado de cumplir las recomendaciones (34, 41-45, 47).

Estrategias de implementación:

Según el documento de la OMS “Recomendaciones para implementar programas de administración de antimicrobianos en América Latina y el Caribe: Manual para tomadores de decisiones de salud pública”, el principal objetivo de la implementación de los PROAs consiste en mejorar los resultados clínicos de los pacientes y durante este proceso reducir al mínimo los efectos

adversos ocasionados por la utilización de antimicrobianos, principalmente la resistencia antimicrobiana, adicionalmente dichos objetivos se logren alcanzar mediante costos accesibles (50). Las estrategias de implementación no están claramente especificadas, ya que van a variar de una institución a otra gracias a la dependencia de factores económicos, apoyo administrativo y compromiso laboral. Sin embargo, las principales estrategias que ayudan a la implementación de PROA incluyen: implementación de guías teniendo en cuenta los agentes más resistentes y comunes en cada centro médico, parámetros estrictos acerca de manejo de antibióticos en procesos infecciosos y reuniones semanales para educación al personal sobre el funcionamiento y parámetros del programa.

Seguimiento de los PROA:

El seguimiento de los PROA se realiza de múltiples maneras. En un artículo realizado en Brasil, diariamente el infectólogo revisaba las formulaciones médicas y daba retroalimentaciones a los médicos prescriptores, así como se realizaba seguimiento cercano del farmacéuta al paciente (44). En un estudio en Chile, los infectólogos reevaluaban el tratamiento (45), mientras que, en un estudio colombiano, los infectólogos asistían diariamente a las revistas y realizaban asesoría para la corrección de formulación de antibióticos (43). Por lo anterior, se puede analizar que a pesar de que existen múltiples formas de hacer seguimiento, lo importante es que este se realice de manera cercana y se reevalúe o de retroalimentación a los médicos para corregir las formulaciones. (43-45). Actualmente una de las desventajas de dichos artículos es que no comparaban los resultados en un periodo de tiempo largo por lo cual no se estableció con certeza su impacto a largo plazo.

Uso de antibióticos:

En cuanto al uso de antibióticos, los estudios encontrados reportaron diferencias importantes la prescripción cuando se aplicaba un PROA y se comparan datos previos a la implementación con controles realizados después de un tiempo de que ya se hubieran establecido los programas.

En el estudio de Pallares et al. realizado en 2017 se encontró una diferencia en la tendencia del uso de antibióticos después de implementar un PROA en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Medellín, algunos aumentaron y otros disminuyeron. Sin embargo, hubo un sesgo de confusión debido a que la disminución del uso de la vancomicina no se dio por la implementación del PROA, se dio por la ausencia de marcas de calidad de este medicamento en el país que no eran igual de efectivas que otras marcas validadas, por lo que se utilizaron alternativas terapéuticas como la daptomicina y el linezolid (34). Por lo anterior, hubo un aumento importante en el uso de estos antibióticos, esto demuestra que la prescripción de los antimicrobianos no depende exclusivamente de los prescriptores, sino también de entes administrativos y gubernamentales.

En dos estudios en unidades de cuidado intensivo en Cali y en Brasil, se logró disminuir el uso de antibióticos como piperacilina/tazobactam y carbapenémicos debido a que se observó una

disminución en la resistencia antimicrobiana, haciendo más frecuente el uso de medicamentos de primera línea como las cefalosporinas (43,44). En Chile y en México se demostró una disminución del uso general de antibióticos de todas las líneas tras introducir guías y programas de retroalimentación de prescripción de antibióticos como profilaxis quirúrgica (45, 46).

En resumen, se observó un cambio importante en los diferentes sistemas de salud en las conductas de prescripción luego de implementar programas que buscan aumentar la adherencia a guías basadas en la epidemiología local. Aunque algunos estudios demostraron que hay ciertas dificultades para implementar los programas con una completa adherencia por cuestiones de la economía deficiente de la región, las intervenciones publicadas en la literatura tuvieron un impacto positivo.

Resistencia de antibióticos:

En cuanto a la resistencia antimicrobiana, la mayoría de los artículos reportan una disminución asociada posiblemente a la disminución de uso de los antibióticos (43-45, 47, 48). Sin embargo, son escasos los artículos que dan un reporte estadístico de dicha disminución, ya que refieren que la implementación del PROA disminuye las tasas de incidencia, no obstante, no reportan datos cuantitativos (47-48). Por otro lado, en un estudio en la ciudad de Cali, se reporta una disminución de resistencia a los gram-negativos sin cambios de resistencia a los gram-positivos, y consideran que para lograr esta, es necesaria la implementación de medidas de higiene de manos (43). Adicionalmente, un estudio en Medellín reporta una disminución de resistencia a bacterias como *P. aeruginosa*, con un aumento de resistencia de enterobacterias a ceftriaxona, piperacilina/tazobactam y ampicilina/sulbactam, independiente de la disminución de ceftriaxona, carbapenémicos, es decir, independiente del uso de antibióticos (34). Un estudio en Brasil reporta la disminución de resistencia a carbapenémicos, vancomicina y quinolonas con un aumento de la resistencia las cefalosporinas de tercera generación secundario al aumento de su uso (44). No obstante, un estudio realizado en Chile, reporta que no hubo resultados estadísticamente significativos en cambios de la resistencia (45). Todos los estudios mencionados, fueron realizados en estudios pequeños, por periodos de tiempo limitados, en poblaciones locales y únicamente a nivel hospitalario. Por lo anterior, no es posible generalizar estos resultados.

Impacto económico:

No solamente los PROAs ayudan al control y disminución del consumo de antibióticos; estos programas reducen a prescripción innecesaria de antimicrobianos. Adicionalmente, los programas que son implementados en los hospitales podrían reducir eventos adversos, infecciones por bacterias multirresistentes, reducir el tiempo de estancia hospitalaria y las tasas de mortalidad. De esta manera, los PROAs podrían llegar a reducir costos en salud (45), sin embargo, la evidencia en Latinoamérica es escasa.

Limitaciones:

Los artículos seleccionados son la gran mayoría netamente descriptivos, no son analíticos en su gran porcentaje, en varios artículos hay carencia de variables estadísticas (intervalo de confianza,

riesgo relativo, valor p). Cuando están presentes no son estadísticamente significativas, por ejemplo, en el estudio realizado en un hospital Universitario de Brasil por L.M. Okumara et al en el año 2016: su intervalo de confianza era de 1,2-3,3, esto puede deberse a una de las limitaciones más frecuentes en los estudios encontrados la muestra poblacional es muy pequeña, generando posibles sesgos en los resultados observados (49).

Se encuentra un número limitado de artículos disponibles aun cuando la búsqueda inicial abarcó diferentes bases de datos, la mayoría corresponde a revisiones sistemáticas, no se encontró estudios tipo casos y controles generando ausencia de resultados que puedan extrapolarse a largo plazo (13). Cabe aclarar que se encontraron documentos basados en opiniones de expertos, como lo es el documento “Recomendaciones para implementar programas de administración de antimicrobianos en América Latina y el Caribe: Manual para tomadores de decisiones de salud pública” desarrollado por Organización mundial de la salud en el año 2018 (50).

Recomendaciones

Para lograr instaurarse los PROAs en Latinoamérica, se requiere una reestructuración política que permita la formación de estrategias en salud pública, como es el reporte de prevalencia de patrones de resistencia por cada paciente que requiera uso de antimicrobianos, desventaja marcada en Latinoamérica que no cuentan con programas virtuales que permitan el almacenamiento de estos datos. En comparación de estos programas en Europa y Estados Unidos con Latinoamérica con respecto a la estructura y funcionamiento; en los países de primer mundo, un requisito para ser parte del programa es tener especialización en enfermedades infecciosas, por otro lado, en Latinoamérica existe la ausencia de un grupo especializado en enfermedades infecciosa por lo cual la conformación de estos programas es de gran dificultad, sin embargo, realizando este trabajo, se conoce que existe una gran falta de evidencia del impacto sobre los PROAs en Latinoamérica para determinar su viabilidad en un futuro, por lo cual se recomienda la realización de más estudios.

Conclusiones

La resistencia antimicrobiana es un problema a nivel mundial, en parte debido al mal uso o la automedicación de diferentes fármacos, por lo cual el desarrollo de los PROAs en los diferentes países es de suma importancia, ya que su impacto a largo plazo ayudará a la disminución del uso indiscriminado de los antibióticos y de la de la resistencia.

Para la implementación de estos programas se debe contar con un equipo multidisciplinario principalmente conformado por un infectólogo, gerente de farmacia, intensivista, pediatra, microbiólogo, farmacólogo e internistas.

Los PROAs son programas que promueven el uso racional de los antimicrobianos mediante diferentes intervenciones. Estas se han implementado en diferentes países de Latinoamérica, sin embargo, la literatura sobre su impacto es escasa.

Glosario

1. Antibiótico: Es una sustancia química de diferente comportamiento y mecanismo de acción, que detiene el desarrollo de microorganismos perjudiciales para el organismo, que tiene como objetivo realizar una acción bacteriostática o bactericida, para disminuir la cantidad de microorganismos que son viables (51)
2. Bacterias: Son microorganismos unicelulares, anucleados, que pueden ser patógenos o productores de enfermedades (52).
3. Bacilos: Bacterias que tienen forma característica de filamento o también de bastoncillo (53).
4. Falla terapéutica Administración de un medicamento a dosis habituales sin respuesta farmacológica adecuada (54)
5. FDA: Corresponde a la sigla “Food and Drug Administration”, es una entidad de los estados unidos encargada de la regulación de medicamentos, cosméticos y alimentos (55)
6. Gram Negativos: Bacterias las cuales no se colorean con la tinción Gram (53).
7. Gram Positivos: Bacterias las cuales si se colorean con la tinción Gram (53).
8. Infecciones nosocomiales: Son enfermedades que son adquiridas posterior a 48 horas de hospitalización (56).
9. Interferones: Se definen como diferentes glicoproteínas o proteínas las cuales son generados por diferentes células como resultado a infecciones como por ejemplo las víricas. (57)
10. Membrana bacteriana: Estructura que limita el interior del exterior de la célula en la bacteria formada por una bicapa lipídica de fosfolípidos anfipáticos y proteínas transmembrana para el transporte de sustancias, actuando como barrera osmótica, participa en la detección de sustancias externas, transporte activo y pasivo, control del paso de nutrientes y salida de desechos (52).
11. Pared bacteriana: Pared celular rígida que rodea a la bacteria formada por peptidoglicanos, que le dan forma y la rodean, protegiéndola del ambiente (52).
12. Permeabilidad bacteriana: Capacidad de la bacteria para permitir el paso selectivo de sustancias a través de la membrana secundario a la bicapa fosfolipídica que le constituye (58).
13. Síntesis de proteínas: Proceso en el que se forman proteínas a partir de aminoácidos esenciales (59).
14. Transpeptidación: Proceso realizado por las proteínas para la unión de monómeros de peptidoglicano entre ellos (60).
15. Transposones: Representan secuencias de ADN que de manera independiente pueden llegar a cambiar su posición genómica (61)

Bibliografía

1. Gaynes R, Edwards JR, System NNIS. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):848-54.
2. Lee ventola, C. The Antibiotic Resistance Crisis. *PyT*. 2015;40(4): 277–283
3. Lorenzo-Díaz, Fernández-López , Lurz , Bravo , Espinosa .Crosstalk between vertical and horizontal gene transfer: plasmid replication control by a conjugative relaxase.2017 Jul 27;45(13):7774-7785. doi :10.1093/nar/gkx450.
4. Bartlett, J.G, Gilbert, D.N, spellberg, B. Seven Ways to Preserve Antibiotics. *CID*. 2013;56(10): 1445-1450.
5. Bavestrello L, Cuellar L, García P. Guía para la implementación de programa de optimización de antimicrobianos a nivel hospitalaria. Organización Mundial de la Salud. 2016.
6. Organización Mundial de la Salud. Proyecto de plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2015 [citado el 16 de mayo del 2019].
7. López Pueyo MJ, Barcenilla Gaité F, Amaya Villar R, Garnacho Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Med. Inten Barcelona*. [Internet]. 2011 ene.-feb Consultado: 2017 Mar 18; 35(1): 41-53. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es/multirresistencia-antibiotica-unidades-criticos/articulo/S0210569110002536/>
8. Falagas ME, Bliziotis IA. Fundamentals of Antibiotics. In: McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Scheurer DB. eds. *Principles and Practice of Hospital Medicine, 2e* New York, NY: McGraw-Hill
9. Organización Mundial de la Salud. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2015 [citado 16 de Mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int>
10. O'Neill J. Tackling drugs-resistant infections globally: Final report and recommendations. 2016 [citado 16 de Mayo de 2019]. Disponible en <https://amr-review.org/>
11. Memish ZA, Shibl AM, Kambal AM, Ohaly YA, Ishaq A, Livermore DM. Antimicrobial resistance among non-fermenting Gram-negative bacteria in Saudi Arabia. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(7):1701-5.
12. Pan American Health Organization. Florida International University. Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers. Washington, D.C.: PAHO, FIU; 2018.
13. Levy-Hara G, Ramón-Pardo P, Castro JL, Hernández-Gómez C, Bavestrello L, Villegas MV. Chapter 19.3 - Antimicrobial Stewardship in Latin America. *Antimicrobial Stewardship* [Internet]. 2017.
14. Levy Hara Gabriel. Panorama sobre los Programas de Optimización de Antimicrobianos en América Latina. *Organización mundial de la salud*; 2018;4:14-16.
15. Denamur, E., Lecointre, G., Darlu, P., Tenailon, O., Acquaviva, C., Sayada, C., Radman, M. (2000). Evolutionary implications of the frequent horizontal transfer of

- mismatch repair genes. *Cell*, 103(5), 711-721. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114328>.
16. Cordiés L, Machado I, Hamilton ML. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana *Acta Médica*. 1998;8(1):13-27
 17. Xu, J. Murphy, S. Deaths: Final Data for 2016. *National Vital Statistics Reports*. 2018;67(5)
 18. Glaser, R. J. General Principles of Antibiotic Therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 46(2), 129–134.
 19. MacDougall, Conan. Quimioterapia de las enfermedades infecciosas Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13e Eds. Laurence L. Brunton, et al. New York, NY: McGraw-Hill
 20. Trevor, A. J., Katzung, B. G., & Masters, S. B. (2008). *Katzung & Trevor's pharmacology: Examination & board review (8th ed.)*. New York: McGraw Hill Medical.
 21. Falagas ME, Bliziotis IA. Fundamentals of Antibiotics. In: McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Scheurer DB. eds. *Principles and Practice of Hospital Medicine*, 2e New York, NY: McGraw-Hill
 22. Luterbach CL, Boshe A, Henderson HI, Cober E, Richter SS, Salata RA, et al. The Role of Trimethoprim/Sulfamethoxazole in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Open forum infectious diseases* 2019 Jan;6(1)
 23. Gumbo, T. Principios generales del tratamiento antimicrobiano. In: Kenneth, J (ed.) Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13e. EEUU: McGRAW-HILL; 2019.
 24. Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Protocolo general de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica. Madrid. Noviembre de 2016. Citado: [22 Mayo 2019]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/Protocolo-MMR.pdf
 25. Estepa, V., Rojo, B., Azcona-Gutiérrez, J. M., Olarte, I., Torres, C., & Sáenz, Y. Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital español. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(3), 141–147.
 26. Jacoby, G. AmpC B-Lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1): 161–182
 27. Blanco, P, -hernando , S. Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Much More Than Antibiotic Resistance Determinants. *Microorganisms*. 2016;14(4)
 28. Gomez C, Leal A, Perez MdJ, Navarrete Myriam. Mecanismos de resistencia en *pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. 2005;53.
 29. Bush K, Jacoby G. Updated Functional Classification of B-Lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;(53):969-976.
 30. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(7):524-34.

31. Jacoby G. AmpC -Lactamases. *Clinical microbiology reviews* [Internet]. 2009 [cited 28 September 2019];(22):161-182. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2620637/pdf/0036-08.pdf>
32. Kaiser G. 3.1: Horizontal Gene Transfer in Bacteria [Internet]. *Biology LibreTexts*. 2019 [citado 29 septiembre 2019]. disponible en: [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_\(Kaiser\)/Unit_2%3A_Bacterial_Genetics_and_the_Chemical_Control_of_Bacteria/3%3A_Bacterial_Genetics/3.1%3A_Horizontal_Gene_Transfer_in_Bacteria](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_(Kaiser)/Unit_2%3A_Bacterial_Genetics_and_the_Chemical_Control_of_Bacteria/3%3A_Bacterial_Genetics/3.1%3A_Horizontal_Gene_Transfer_in_Bacteria)
33. Clark, D. P., & Pazdernik, N. J. (2013). *Molecular Evolution*. *Molecular Biology*, 673–679.
34. Pallares Christian J, Cataño Juan C. Impacto del uso racional de antimicrobianos en una clínica de tercer nivel en Colombia. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2017 Jun [citado 2019 Ago 21] ; 34(3): 205-211. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-1018201700030001&lng=es.
35. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1997 Apr;18(4):275-291.
36. Leuthner K, Doern G. Antimicrobial stewardship programs. *American Society for Microbiology* 2013.
37. Al-Hamad A. The need for antimicrobial stewardship: A public health concern. *Journal of Infection and Public Health* 2013;7(2):174-175.
38. Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J. R., Álvarez-Rocha, L., Asensio, Á., Calbo, E., Cercenado, E., et al. (2012). Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(1), 22.e1-22.e23.
39. Cox JA, Vlieghe E, Mendelson M, Wertheim H, Ndegwa L, Villegas MV, et al. Antibiotic stewardship in low- and middle-income countries: the same but different? *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2019 May 20];23(11):812–8
40. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* [Internet]. 2019 Feb 12 [cited 2019 May 20];8(1):N.PAG
41. Howard P, Pulcini C, Levy G, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. 2014, *J antimicrob Chemother.* 201 (70): 1245-1255
42. Wirtz VJ, Herrera-Patino JJ, Santa-Ana-Tellez Y, Dreser A, Elseviers M, Vander Stichele RH. Analysing policy interventions to prohibit over-the-counter antibiotic sales in four Latin American countries. *Tropical Medicine & International Health* 2013 Jun;18(6):665-673.
43. Pallares c, Martinez E. Implementación de un programa de uso regulado de antibióticos en 2 unidades de cuidado intensivo médico-quirúrgico en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *infectio*. 2012;(16(4):192-198.

44. Magedanz, L., Silliprandi, E.M. & dos Santos, R.P. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm* (2012) 34: 290
45. Fica, A., Valenzuela, C., Leiva, I., Vergara, T., Soto, A., Dabanch, J., & Magunacelaya, P. (2018). Long-term impact of competitive biddings and an antimicrobial stewardship program in a general hospital in Chile. *Revista Médica de Chile*, 146(9), 968–977.
46. Palacios-Saucedo, G. del C., de la Garza-Camargo, M., Briones-Lara, E., Carmona-González, S., García-Cabello, R., Islas-Esparza, L. A., ... Solórzano-Santos, F. (2017). Evaluación del uso de antibióticos e impacto de una intervención dirigida a modificar la conducta prescriptiva en profilaxis quirúrgica en 6 hospitales del área metropolitana de Monterrey. *Cirugía y Cirujanos*, 85(6), 459–470.
47. Feinstein M, Escandón-Vargas K, Reyes S, Hernández-Gómez C, Pallares CJ, Villegas MV. Improved Outcomes When Antibiotic Prescribing Guidelines Are Followed by Healthcare Providers: A Colombian Example to Encourage Adherence in Hospital Settings. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. Cambridge University Press; 2017;38(6):756–8.
48. Goff DA, Kullar R, Goldstein EJC, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e56–e63
49. Okumura L. Riveros B. Gómez M. et al. A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. 2016 Volumen 20 (3) : Pag 255-261
50. Villegas M, Esparza G, Zurita J. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Asociación Panamericana de Infectología (API) 2016 Agosto,:1-91.
51. Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. *Temas de bacteriología y virología médica*. 2006:631-47.
52. Pérez M, Mota M. Morfología y estructura bacteriana. *Revista en internet*]. 2000;3(2):23-42.
53. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: *Diccionario de la lengua española*, 23.^a ed., [versión 23.2 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [Fecha de la consulta]
54. Aafhospitalaria.org.ar. (2019). [online] Available at: <http://www.aafhospitalaria.org.ar/red/pdf/Faltaeficacia.pdf> [Accessed 17 Oct. 2019].
55. Who.int. (2019). *OMS | Carga mundial de infecciones asociadas a la atención sanitaria*. [online] Available at: https://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/es/ [Accessed 17 Oct. 2019].
56. Who.int. (2019). *OMS | Carga mundial de infecciones asociadas a la atención sanitaria*. [online] Available at: https://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/es/ [Accessed 17 Oct. 2019].
57. Avendaño Sola (2019). *Interferones: tipos y acciones*. [online] CONSENSO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS HEPATITIS B Y CVIRUS DE LA HEPATITIS C. Available at: http://xml.sweetwaves.xyz/click?i=MvFb92TJaGE_0 [Accessed 23 Oct. 2019].
58. Patiño D. ¿ Por qué las bacterias se hacen resistentes a la acción de los antibióticos?. *Umbral Científico*. 2003(3):48-56.

59. Brandan N, Llanos C, Barrios MB, Escalante Marassi AP, Ruíz Díaz DA. Proteínas plasmáticas. Universidad Nacional del Nordeste.[Fecha de acceso 28 de Octubre de 2010]. España. Disponible en: www.aeap.es/archivo/6698f1208f625c5f26da0587e962f425.pdf. pdf. 2008.
60. Higiene.edu.uy. (2019). [online] Available at: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%209.pdf> [Accessed 17 Oct. 2019].
61. Ramos, V., Duarte, C., Díaz, A. and Moreno, J. (2013). Elementos genéticos móviles asociados con resistencia a eritromicina en aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en Colombia. *Biomédica*, 34(0), p.209.