

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE FARMACIA

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA.**

Título de la investigación:

“Análisis comparativo del uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados frente a infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes a nivel de Costa Rica y países desarrollados”

Nombre del estudiante:

José Eduardo Calvo Chaves

Tutor(a):

Dennis Valverde Cruz

Sede San José

Setiembre, 2025

I. RESUMEN

Las infecciones respiratorias hospitalarias (IRH) representan actualmente un desafío creciente para la seguridad del paciente y la sostenibilidad de los sistemas de salud a nivel mundial, especialmente cuando estas están asociadas a bacterias multirresistentes. Estas patologías, a menudo adquiridas tras las primeras 48 horas de ingreso hospitalario o asociadas a la ventilación mecánica, han dejado de ser complicaciones manejables para transformarse en crisis epidemiológicas.

La resistencia antimicrobiana (RAM) se expone como una de las mayores amenazas del siglo XXI; según proyecciones actuales para el 2026, si no se modifican los esquemas terapéuticos, las muertes asociadas a bacterias resistentes podrían superar a las causadas por el cáncer en las próximas décadas.

En Costa Rica, el panorama es complejo. Estudios recientes estiman que cientos de vidas se pierden anualmente en el país debido a infecciones que años atrás, eran tratables. Este fenómeno no es solo un proceso biológico, sino el resultado de décadas de uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, lo que ha generado una presión selectiva sin precedentes sobre patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

En general, la eficacia de los antibióticos tradicionales, que durante el siglo XX fueron consideradas como mágicas, se ha visto severamente comprometida. El fenómeno de la resistencia antimicrobiana, no es solo un proceso biológico natural de adaptación bacteriana, sino una crisis acelerada por el uso indiscriminado de fármacos. Esto ha derivado en un aumento exponencial en las tasas de morbilidad, mortalidad, estancias hospitalarias prolongadas y, por ende, una carga financiera insostenible para el Estado y para las instituciones de salud.

El fracaso de los antibióticos de primera línea desencadena consecuencias negativas, por ejemplo, un paciente con neumonía nosocomial multirresistente requiere en promedio el

doble de días de hospitalización. En centros como el Hospital Calderón Guardia o el Hospital México, el riesgo se traduce en una situación de camas críticas. Otra consecuencia es la necesidad de recurrir a fármacos de reserva como colistina, a menudo conlleva mayor toxicidad renal, complicando el cuadro clínico.

Otro aspecto crítico que se ha identificado es la variabilidad en la práctica clínica, puede traducirse en inquietudes en la atención de los pacientes. Mientras algunos centros hospitalarios pueden tener acceso a ciertos recursos o especialistas, otros enfrentan limitaciones, lo que impacta directamente en la calidad del tratamiento y en resultados clínicos.

En este contexto de “era post-antibiótica”, surge la necesidad de explorar las terapias adyuvantes no antibióticas como una alternativa complementaria que busca potenciar la eficacia de los tratamientos, mejorar la respuesta inmunológica del paciente y reducir la presión selectiva sobre los antibióticos.

Sin embargo, su implementación y respaldo científico varían significativamente entre países desarrollados y contexto como el de Costa Rica, donde su uso es limitado y depende en gran medida del criterio clínico individual y la disponibilidad de recursos con los que cuente el sistema de salud.

En naciones como Alemania, Estados Unidos o España, el respaldo científico a las terapias adyuvantes está integrado en guías clínicas nacionales. La inversión en Investigación y Desarrollo permite que los hospitales universitarios cuenten con protocolos estandarizados para el uso de fagos o inmunoglobulinas. Existe una infraestructura robusta de farmacovigilancia y laboratorios de microbiología avanzada que permiten identificar rápidamente la susceptibilidad del patógeno a terapias no convencionales.

Mientras que en países desarrollados el uso de fagoterapias o anticuerpos monoclonales específicos está documentado, estandarizado y respaldado en biobancos de fagos, en su implementación se utilizan sistemas de diagnóstico (PCR múltiple) que permiten aplicar el adyuvante exacto en las primeras 6 horas de infección.

El objetivo de investigación se centra en analizar comparativamente el uso de terapias adyuvantes no antibióticas combinadas con antibióticos en el tratamiento de infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, tanto en Costa Rica como en países desarrollados. Se buscó establecer criterios de racionalidad terapéutica basados en la evidencia científica disponible, con el fin de identificar oportunidades de mejora en el contexto nacional.

Para sustentar este análisis, se desarrolló la investigación bajo un enfoque cualitativo con un diseño descriptivo-comparativo. Se utilizaron fuentes de información primarias, secundarias y terciarias. Entre las técnicas de recolección de datos se incluyen la revisión documental de literatura científica y entrevistas dirigidas a profesionales del área de la salud, particularmente médicos y farmacéuticos.

La población de estudio estuvo conformada por profesionales involucrados en el manejo de infecciones hospitalarias, y el análisis se estructuró en categorías como esquemas terapéuticos actuales, uso de terapias adyuvantes, evidencia clínica disponible y el rol del farmacéutico hospitalario. La información recolectada fue organizada, analizada e interpretada con el fin de identificar patrones, diferencias y oportunidades de mejorar en el contexto nacional frente a países desarrollados.

Los resultados obtenidos evidencian que, en el contexto hospitalario, tanto en Costa Rica como en países desarrollados, el manejo de infecciones respiratorias multirresistentes se basa principalmente en esquemas antibióticos de amplio espectro, aplicados bajo un modelo de escalamiento empírico. No obstante, en países desarrollados existe una mayor integración de terapias adyuvantes no antibióticas respaldadas por estudios clínicos, protocolos institucionales y guías terapéuticas bien estructuradas. Estas incluyen el uso de bacteriófagos, inmunomoduladores, enzimas degradadoras de biofilms, probióticos, nanopartículas y anticuerpos monoclonales, entre otros.

A diferencia de Costa Rica, donde el uso de estas terapias es limitado y no estandarizado, dependiendo principalmente del criterio clínico y la disponibilidad de recursos. Se identificó

una brecha en cuanto a evidencia científica local, protocolos formales y sistematización del uso de estas alternativas terapéuticas. Asimismo, se evidenció que el farmacéutico hospitalario desempeña un rol clave en la validación, seguimiento y seguridad de los tratamientos, especialmente donde la implementación de nuevas terapias requiere un análisis riguroso.

Un aspecto relevante identificado en el estudio es el papel del farmacéutico hospitalario. Este personal desempeña un rol fundamental en validación, seguimiento de los tratamientos, especialmente en contextos donde se introducen nuevas terapias. Su participación es clave para garantizar el uso adecuado de los medicamentos, prevenir interacciones adversas y optimizar resultados.

Hoy en día, el farmacéutico tiene un rol muy importante. Dado que muchas de estas terapias son relativamente nuevas y presentan limitada literatura, así como una evaluación del perfil de seguridad y eficacia. El farmacéutico es ese puente entre la evidencia y la práctica clínica, permitiendo la toma de decisiones informadas.

Asimismo, participa en la farmacovigilancia de estas terapias, monitoreando posibles efectos adversos, interacciones y resultados clínicos. Este seguimiento permite generar evidencia que permita evaluar la efectividad real de estas intervenciones en contextos costarricenses.

Otro aporte importante del farmacéutico es su participación en equipos multidisciplinarios. El manejo de infecciones complejas, la colaboración de médicos, farmacéuticos, microbiólogos y personal de enfermería es esencial para garantizar un abordaje integral del paciente. El farmacéutico aporta una perspectiva especializada en farmacoterapia, lo que enriquece la toma de decisiones.

Sin embargo, el análisis revela que el potencial del farmacéutico en Costa Rica no siempre se aprovecha al máximo. Muchos casos, su participación en la toma de decisiones clínicas es limitada, lo que representa una oportunidad de mejora para el sistema de salud.

Fortalecer su integración entre los equipos clínicos y en los procesos de elaboración de protocolos podría generar un impacto significativo en la calidad de la atención.

Además, se identifica la necesidad de fortalecer la formación continua en áreas como enfermedades infecciosas, terapias avanzadas, entre otras. Esto le permite al experto ampliar su capacidad de intervención y adaptarse a los nuevos desafíos que plantea la resistencia antimicrobiana.

En términos generales, el análisis de resultados permite concluir que, si bien Costa Rica cuenta con profesionales altamente capacitados y un sistema de salud estructurado, existen limitaciones importantes en cursos, investigación, protocolos y accesos a tecnología. Estas brechas impactan la capacidad de implementar estrategias innovadoras como terapias adyuvantes no antibióticas.

Resulta fundamental promover políticas públicas que fomenten la investigación clínica, la inversión en tecnología y el desarrollo de guías terapéuticas basadas en evidencia. Es necesario fortalecer el rol del farmacéutico hospitalario como actor clave en optimización de farmacoterapia y en la implementación de nuevas terapias.

La investigación concluye que las terapias adyuvantes no antibióticas representan una estrategia prometedora para enfrentar la problemática de la resistencia antimicrobiana en infecciones respiratorias hospitalarias. Sin embargo, existe una marcada diferencia entre Costa Rica y países desarrollados en cuanto a su implementación, respaldo científico y regulación clínica. Mientras que en países desarrollados estas terapias forman parte de esquemas terapéuticos estructurados y basados en evidencia, en Costa Rica su uso es incipiente y carece de protocolos formales.

Se hace evidente la necesidad de fortalecer la investigación clínica a nivel nacional, así como de desarrollar guías y protocolos que permitan integrar de manera segura y efectiva estas terapias en la práctica hospitalaria. Se resalta el papel fundamental del farmacéutico como agente en la validación y seguimiento de estos tratamientos, contribuyendo a garantizar un uso racional y seguro.

Finalmente, la adopción progresiva de terapias adyuvantes no antibióticas, adaptadas a las condiciones del sistema de salud costarricense, podría contribuir significativamente a mejorar la calidad de la atención, optimizar el uso de antibióticos y reducir el impacto de la resistencia antimicrobiana en el sistema de salud costarricense. Esto no es solo beneficiario a los pacientes, sino que también fortalecería la sostenibilidad del sistema de salud a largo plazo, permitiendo enfrentar de manera más clara y efectiva los desafíos del futuro.

II. AGRADECIMIENTOS

Expreso mi sincero agradecimiento primero a Dios por tenerme con vida, por todo lo que me ha dado, por las bendiciones que sigo recibiendo y por su infinito amor y misericordia, también a mi familia, especialmente a los mejores padres del mundo, José Luis Calvo Salazar y María Lorena Chaves Ramírez, que ellos con su esfuerzo, sacrificio y amor, han logrado sacar lo mejor de mí, por permitirme y darme la posibilidad de superarme día a día y ser un ejemplo de cómo ser padre, a mis hermanos María Carolina Calvo Chaves por enseñarme como debo ser como estudiante y entregarme a Dios y Luis Diego Calvo Chaves por todas las risas, por compartir gran parte de su tiempo conmigo, por ayudarme a olvidar las cosas tristes y ser mi mejor amigo, a ellos por ser lo mejor de mi vida, mi apoyo incondicional y mi razón de vivir. También le agradezco a mi abuelo Juan Rafael Chaves Rodríguez, que siempre decía que unos de los sueños es verme graduado y puso un gran peso en mis hombros, pero más allá de eso fue una motivación día a día, a las personas que ya no están físicamente como mi abuela Claudia Ramírez Vargas que falleció el año pasado pero que recuerdo día a día, por ser un ejemplo de cómo debo servir a los demás, a mi querido tío Víctor Julio Chaves Ramírez con el cuál quedaron muchas cosas pendientes como el viaje a la playa pero me enseñó como debo vivir con una sonrisa en el rostro.

También quiero agradecer a mis tías y tíos, Tere, Ana (madrina), Leticia, Marcela, William, Juan Carlos, Nena, Mery, Jeannette, Giovanni, Betillo, Rafel, Carlillos por ayudarme de diferentes formas, ya sea impulsándome, deseándome cosas buenas, recogéndome después de clases, ayudándome económicamente o acompañándome a lo largo de la vida. A mis primos Dayana, Carlos, Isa, Daniel, Kimberly, Jason Chaves, Vivian, Anthony, Esteban, Lisseth, Manuel, Cristian, Jason Sánchez, Keylor, Wagner, Brandon, Brayan, Ingrid, Josseline, Alejandra y Fernanda gracias por compartir su infancia, buenos recuerdos y apoyarme. A mis mejores amigos Eduardo, Laura, José Andrés, Javier, Kristtel, Fiorella, Abigail, María, Juan Carlos, Mauricio, Vanessa, Alejandro, Adriana por su amistad incondicional, ayudarme académicamente y hacer que el camino recorrido sea menos pesado.

A la Dra. Serrano por las diversas ayudas que me brindó, a los compañeros de trabajo por comprender muchas veces las situaciones complicadas de estudiar y trabajar. A mis primos y primas que ya partieron Kattia Valerio que siempre me hacía comentarios con cariño y llenándome de bendiciones y Viviana Calvo que luchó varios años contra el cáncer y me enseñó a que debo seguir adelante sin importar las adversidades y a Maykol con el cuál conversaba y vacilábamos pero partió de forma muy pronta.

Quiero agradecer a mi tutor Dennis Valverde de tesis por su orientación académica, su apoyo constante y sus valiosas recomendaciones durante el desarrollo de esta investigación, también por su paciencia y querer lo mejor para mí. A la directora de carrera Dra. Marcela Chaves por tantas conversaciones que tuvimos cada vez que pasaba por la oficina y siempre trataba de ayudarme, a mi lectora de tesis y subdirectora la Dra. Kenton por tomarse el tiempo de revisar la investigación y por la conversación extendida que tuvimos en el auditorio que me dijo que yo si podía y que todo saldría bien. A los profesionales que me ayudaron con todo lo que incluye la investigación, que fueron parte de una forma u otra.

III. DEDICATORIA

Este trabajo final de graduación está dedicado primero a Dios por tenerme con vida, por todo lo que me ha dado y por las bendiciones que sigo recibiendo, también a mi familia, especialmente a los mejores padres del mundo, José Luis Calvo Salazar y María Lorena Chaves Ramírez, mis hermanos María Carolina Calvo Chaves y Luis Diego Calvo Chaves, a ellos por ser lo mejor de mi vida, mi apoyo incondicional y mi razón de vivir. También se lo dedico a mi abuelo Juan Rafael Chaves Rodríguez, a las personas que ya no están físicamente como mis abuelas Claudia Ramírez Vargas y María Eugenia Salazar y a mi querido tío Víctor Julio Chaves Ramírez y a mis primos Maikol, Kattia Valerio y Viviana Calvo que los llevaré siempre en mi corazón.

IV. TABLA DE CONTENIDOS

Tabla de contenido

I. RESUMEN	II
II. AGRADECIMIENTOS	VIII
III. DEDICATORIA.....	X
IV. TABLA DE CONTENIDOS	XI
V. LISTA DE TABLAS.....	XV
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	
1.1 Introducción.....	17
1.2 Planteamiento del problema	19
1.3 Objetivos.....	21
1.3.1 Objetivo general	21
1.3.2 Objetivos específicos.....	21
1.4 Justificación	21
1.5 Antecedentes	25
1.5.1 Antecedentes históricos	25
1.5.2 Antecedentes internacionales.....	33
1.5.3 Antecedentes nacionales.....	44
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	
2.1 Definición de infecciones respiratorias hospitalarias y clasificación	49
2.2 Historias de las Infecciones Respiratorias Hospitalarias	50
2.3 Infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes	54
2.3.1 Clasificación	55
2.3.2 Manifestaciones clínicas.....	56
2.3.3 Diagnóstico	57
2.3.4 Tratamiento	57
2.3.5 Criterio de alta hospitalaria.....	58
2.4 Situación en América y Costa Rica	58
2.5 Bases fisiopatológicas avanzadas de la infección respiratoria hospitalaria.....	60
2.5.1 Definición.....	61
2.5.2 Fisiopatología.....	61
2.5.3 Microambiente y disbiosis pulmonar	62

2.6 Bacterias	63
2.6.1 Características de las bacterias	63
2.6.2 Clasificación de Bacterias	64
2.6.3 Patologías Comunes Causadas por Bacterias	65
2.6.4 Diagnóstico:	65
2.6.5 Tipos de Resistencia bacteriana	66
2.6.6 Procesos Intercambio de Información de la bacteria asociados a la resistencia	66
2.6.7 Mecanismos de resistencia bacteriana	67
2.6.8 Clasificación según Niveles de Resistencia	68
2.6.9 Grupo SKAPE.....	68
2.7 Antimicrobiano	70
2.7.1 Historia Antimicrobianos.....	70
2.7.2 La Era Moderna de los Antibióticos (1899-1948).....	71
2.7.3 La "Era Dorada" y el Inicio de la Resistencia	71
2.7.4 La Era Post-antibiótica.....	72
2.7.5 Clasificación de los antibióticos	72
2.7.6 Mecanismos de Acción de los Antibióticos.....	73
2.8 Consumo de antimicrobianos	75
2.9 Biofilms bacterianos en infecciones respiratorias hospitalarias.....	75
2.9.1 Definición y composición del biofilm bacteriano.....	76
2.9.2 Biofilms y tolerancia a la terapia antibiótica	77
2.9.3 Aspectos moleculares de la formación de biofilms	78
2.10 Problemática Monoterapia antibiótica	78
2.11 Esquemas terapéuticos combinados	80
2.11.1 Definición.....	81
2.11.2 Orígenes	81
2.11.3 Ejemplos	81
2.11.4 Características.....	82
2.12 Historias de las Terapias Adyuvantes No antibióticas	82
2.13 Generalidades de las Terapias Adyuvantes No antibióticas	83
2.13.1 Fagoterapia:	84
2.13.2 Vitamina C:	84
2.13.3 Probióticos:.....	84
2.13.4 Anticuerpos:	85
2.13.5 Inhibidores de bombas de flujo:	86
2.13.9 Fitoterapia	87
2.14 Terapias Adyuvantes No Antibióticas en Ensayos Clínicos Recientes	89
2.15 Obstáculos/ Limitaciones.....	90
2.16 Impacto Clínico.....	91
2.17 Rol teórico del farmacéutico hospitalario.....	91

<i>CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO</i>	
3.1 Enfoque Metodológico.....	94
3.2. Tipo de investigación	95
3.3 Participantes del estudio.....	95
3.3.1 Población de estudio	96
3.3.2 Tipo de muestra	97
3.3.3 Criterios de inclusión.....	98
3.3.4 Criterios de exclusión.....	98
3.3.5 Tamaño de la muestra.....	98
3.3.6 Identificación, codificación y confidencialidad de los participantes.....	99
3.4. Fuentes de información.....	101
3.4.1 Fuentes primarias	101
3.4.2 Fuentes secundarias.....	102
3.4.3 Fuentes terciarias.....	102
3.5 Etapas de investigación	103
3.6. Técnicas de recolección de datos.....	104
3.6.1 Revisión documental.....	105
3.6.2 Entrevista a profundidad.....	105
3.7. Tratamiento de la información	106
3.8 Categorías de análisis	106
<i>CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS</i>	
4.1 Identificar los esquemas terapéuticos actuales utilizados para infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, incluyendo la presencia o ausencia de terapias adyuvantes no antibióticas mapeando indicaciones, combinaciones y condiciones de uso.	112
4.1.1 Esquemas Terapéuticos.....	112
4.1.2 Incorporación de terapias Adyuvantes No Antibióticas	122
4.1.3 Condiciones de aplicación y criterios de combinación	127
4.2 Comparar la evidencia clínica y los marcos de utilización de terapias adyuvantes no antibióticas en países desarrollados contextualizando eficacia, seguridad y el rol del profesional en farmacia en la validación y seguimiento.	138
4.2.1 Evidencia clínica y seguridad terapéutica.	139
4.2.2 Protocolos y marcos de uso institucional.....	149
4.2.3 Rol del farmacéutico en validación y farmacovigilancia.....	152
4.3 Proponer alternativas adyuvantes racionales aplicables al contexto hospitalario priorizando opciones evaluables en futuros protocolos de atención clínica.....	156
4.3.1 Identificación de terapias potenciales	156
4.3.2 Factores de aplicabilidad local	165
4.3.3 Estrategias para su incorporación y evaluación.....	178
<i>CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</i>	

5.1 Conclusiones	191
5.1.1 Identificar los esquemas terapéuticos actuales utilizados para infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, incluyendo la presencia o ausencia de terapias adyuvantes no antibióticas mapeando indicaciones, combinaciones y condiciones de uso.	192
5.1.2 Comparar la evidencia clínica y los marcos de utilización de terapias adyuvantes no antibióticas en países desarrollados contextualizando eficacia, seguridad y el rol del profesional en farmacia en la validación y seguimiento.....	194
5.1.3 Proponer alternativas adyuvantes racionales aplicables al contexto hospitalario priorizando opciones evaluables en futuros protocolos de atención clínica.....	197
5.2 Recomendaciones.....	200
5.2.1 Recomendaciones a futuras investigaciones.....	201
5.2.2 Recomendaciones a farmacéuticos	203
5.2.3 Recomendaciones a médicos internistas/neumólogos.....	203
<i>CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	
<i>CAPÍTULO VII- ANEXOS.....</i>	
Anexo A. Validación de entrevista	228
Anexo B. Instrumento y consentimiento informado aplicado a Médicos	234
Anexo C. Instrumento y consentimiento informado aplicado a Farmacéuticos	236
Anexo D. Respuesta de los instrumentos aplicados	238

V. LISTA DE TABLAS

Tabla 1.Participantes del estudio	99
Tabla 2.Identificación de informantes(Médicos)	100
Tabla 3.Identificación de informantes(Farmacéuticos)	100
Tabla 4.Categorías de análisis	107
Tabla 5. Esquemas utilizados por los médicos entrevistados	116
Tabla 6 Comparativa de Terapias Adyuvantes: Evidencia Clínica y Perfiles de Seguridad .	160
Tabla 7.Viabilidad de terapias adyuvantes no antibióticas en el sistema hospitalario de Costa Rica (CCSS, 2023-2026)	170

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Las infecciones cada vez más representan una complicación en la salud, más en pacientes hospitalizados, ya sea en condiciones críticas o inmunocomprometidas. La magnitud del problema aumenta debido a la resistencia que las bacterias van presentando, evadiendo o cambiando la probabilidad de que el antibiótico sea efectivo. Estos acontecimientos a lo largo del tiempo no solo hacen inefectivo el tratamiento y así perjudicar al paciente, sino que también afecta la parte económica, ya que hace que las hospitalizaciones sean más prolongadas, aumentando los costos y también aumentando la probabilidad de mortalidad¹.

La resistencia bacteriana no sólo es un problema en Costa Rica, sino que también es un problema global, lo que lleva a pensar o implementar nuevas estrategias que complementen el uso de antibióticos y aumenten la efectividad del tratamiento. En este contexto, las terapias adyuvantes no antibióticas han surgido como una opción de interés en el ámbito clínico, esto no sólo pensando en la eliminación bacteriana sino actuar de forma en conjunto con los antibióticos para maximizar su acción, limitar los mecanismos de resistencia de las bacterias o mejorar la respuesta inmunológica. Algunos ejemplos de terapia adyuvante incluyen el uso de bacteriófagos que por decirlo de algún modo lo que hacen es que destruyen bacterias específicas, otro ejemplo es el uso de probióticos que estos ayudaran a la microbiota o uso de enzimas para degradar biofilms. También el uso de inmunomoduladores y antioxidantes que buscan fortalecer la capacidad del organismo a enfrentar una infección².

El análisis de estas terapias adyuvantes no es sólo importante por su potencial eficacia, sino porque su implementación y estudios varía también según su país. En países desarrollados los avances en biotecnología, farmacología y medicina han permitido llevar a cabo estudios más grandes, generando así datos sobre su seguridad y eficacia de la intervención no adyuvante. Esto cambia cuando son países con un menor desarrollo como es el caso de Costa Rica, donde su utilización depende en gran medida de estudios o protocolos internacionales y aun así su uso no es una terapia tan utilizada, también sabemos que los

recursos no son comparables con países desarrollados por lo que es otro factor para tomar en cuenta. Por esta razón se plantea la necesidad de realizar un análisis comparativo que permita identificar oportunidades y disminuir la brecha con países desarrollados en el ámbito de la clínica hospitalaria².

El propósito de la investigación es revisar de qué manera las terapias adyuvantes no antibióticas se han usado en combinación con antibióticos en infecciones respiratorias hospitalarias por bacterias resistentes, considerando países desarrollados y Costa Rica. No se quiere sólo centrarse en un tipo de intervención, sino que se busca tener una visión más general que abarque distintas alternativas exploradas, sus potenciales beneficios y las limitaciones que aún serían un factor a resolver para lograr que el tratamiento sea efectivo. Haciendo que se permita valorar las opciones y adaptarlas al entorno hospitalario nacional.

Además, la investigación buscará resaltar el papel de los profesionales en farmacia dentro de este proceso. El farmacéutico en el hospital cumple una función esencial en validar los tratamientos en el seguimiento de los pacientes y la evaluación de la seguridad de los esquemas terapéuticos. Su participación resulta clave para garantizar que las terapias complementarias se utilicen de manera adecuada, evitando riesgos al paciente y favoreciendo la integración de nuevas alternativas. Esto lo hace llamativo, ya que la resistencia antimicrobiana exige un abordaje multidisciplinario en el que los médicos, farmacéuticos, microbiólogos y otros profesionales trabajen de manera coordinada.

Lo que se pretende es situar la investigación dentro de un problema de gran impacto sanitario como es la dificultad creciente de tratar infecciones respiratorias por bacterias resistentes. Frente a esta situación, las terapias adyuvantes no antibióticas se presentan como un recurso prometedor. Pero su aplicación cambia significativamente entre Costa Rica y países con mayor desarrollo e investigación. Analizar esta diferencia, va a permitir generar un conocimiento más amplio, utilizándolo para orientar tanto la práctica clínica como el desarrollo de protocolos hospitalarios que respondan a las necesidades locales.

Las infecciones respiratorias resistentes obligan a explorar alternativas innovadoras que refuerzan la acción de los antibióticos y ofrecen nuevas oportunidades en el tratamiento. Este trabajo se enfocará en revisar y comparar la forma en que se han empleado terapias adyuvantes no antibióticas en distintos contextos, resaltando la importancia de la racionalidad terapéutica como criterio fundamental para su integración. De esta manera, se espera contribuir a la discusión académica y profesional en torno al tema que no solo tiene una importancia científica, sino también que se espera que tenga un impacto directo en la calidad de la atención hospitalaria y así mejorar la calidad de vida de los pacientes³.

1.2 Planteamiento del problema

Las infecciones respiratorias en el hospital representan una carga significativa para los sistemas de salud, pues los pacientes hospitalizados, especialmente en cuidados intensivos, son más vulnerables debido a factores como la ventilación mecánica o procedimientos invasivos. Cuando estas infecciones son provocadas por bacterias resistentes, la situación empeora. Las opciones de tratamiento se reducen y los tiempos de recuperación se alargan haciendo que los costos sean mayores y se incrementa la mortalidad⁴.

En Costa Rica, la resistencia antimicrobiana se ha identificado como un problema prioritario, según el informe del Instituto Costarricense de Investigación y enseñanza en nutrición y salud (INCIENSA). La vigilancia de laboratorio, desarrollado entre los años 2018 y 2022, revela que la resistencia antimicrobiana está presente en los servicios de salud públicos y privados, generando hospitalizaciones más prolongadas, muertes adicionales y tratamientos costosos⁴.

Además, estudios realizados en hospitales costarricenses muestran resistencia creciente a antibióticos. Por ejemplo, en el Hospital San Juan de Dios entre 1995 y 1999, se observó que más del 50% de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* eran resistentes a la oxacilina y que los bacilos Gramnegativos presentaron resistencia variable pero importante a múltiples clases de antibióticos⁵.

Algunos datos recientes de la Organización Mundial de la Salud muestran la gravedad del problema. Por ejemplo; la resistencia antimicrobiana hace que infecciones comunes como neumonía, septicemia o infecciones del tracto urinario sean cada vez más difíciles de tratar porque los organismos patógenos dejan de responder a los medicamentos que antes funcionaban. La bacteria *Klebsiella pneumoniae* ha desarrollado resistencia a los antibióticos carbapenémicos en todas las regiones del mundo, en algunos países, estos antibióticos que se consideraban último recurso ya no son eficaces en más de la mitad de los pacientes infectados. El problema afecta especialmente a los servicios hospitalarios, donde la falta de antibióticos efectivos implica que infecciones graves no puedan tratarse correctamente, lo que repercute en mayores tiempos de estancia, en las unidades de cuidados intensivos y en tratamientos más costosos⁶.

Aun con este escenario, la práctica clínica habitual se sigue limitando al uso de antibióticos de toda la vida, ignorando muchas veces el potencial de las terapias adyuvantes. El problema es que, aunque este tipo de soluciones alternativas ya existen, su integración en tratamientos combinados no es algo común en todos los hospitales. Todavía falta mucha evidencia clara sobre sus efectos secundarios o su verdadera eficacia, una brecha de conocimiento que se nota mucho más en países como el nuestro, donde la falta de recursos complica la experimentación y el seguimiento de estos protocolos.

Esta falta de información comparativa dificulta las decisiones clínicas, dejando una brecha que limita la implementación de alternativas que podrían mejorar los resultados de los pacientes en el país. Por lo que es importante generar esa investigación para ponerla en práctica en la clínica hospitalaria costarricense y así fortalecer los protocolos de tratamiento y promover un uso más racional y seguro de las terapias.

Por lo expuesto previamente nace la pregunta de investigación: ¿De qué manera se han utilizado, comparativamente entre Costa Rica y países desarrollados, las terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados para infecciones respiratorias

hospitalarias por bacterias multirresistentes, considerando la racionalidad terapéutica según la evidencia disponible?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar comparativamente el uso de terapias adyuvantes no antibióticas combinadas con antibióticos en infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes y en países desarrollados estableciendo criterios de racionalidad terapéutica basados en la evidencia.

1.3.2 Objetivos específicos

1.3.2.1 Identificar los esquemas terapéuticos actuales utilizados para infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, incluyendo la presencia o ausencia de terapias adyuvantes no antibióticas mapeando indicaciones, combinaciones y condiciones de uso.

1.3.2.2 Comparar la evidencia clínica y los marcos de utilización de terapias adyuvantes no antibióticas en países desarrollados contextualizando eficacia, seguridad y el rol del profesional en farmacia en la validación y seguimiento.

1.3.2.3 Proponer alternativas adyuvantes racionales aplicables al contexto hospitalario priorizando opciones evaluables en futuros protocolos de atención clínica.

1.4 Justificación

La resistencia antimicrobiana se ha consolidado como uno de los mayores desafíos sanitarios de la actualidad, considerada por la Organización Mundial de la Salud como una amenaza crítica. El abuso, su uso irracional y la automedicación con antibióticos han impulsado la aparición de cepas bacterianas resistentes que limitan la eficacia de los tratamientos tradicionales. Se estima que, a nivel mundial, alrededor de 4,95 millones de muertes estuvieron asociadas con infecciones resistentes antimicrobianas en 2019, de las

cuales 1,27 millones fueron atribuidas directamente a la resistencia bacteriana. Esta cifra evidencia el gran problema y coloca a la resistencia antimicrobiana al mismo nivel de amenazas que enfermedades crónicas como el cáncer o diabetes⁷.

El impacto de la resistencia antimicrobiana se refleja especialmente en las infecciones respiratorias, que son responsables de una elevada carga de enfermedad y mortalidad, patologías como la neumonía adquirida en el hospital o la neumonía asociada a ventilación mecánica representa una de las principales complicaciones en unidades de cuidados intensivos. Estudios internacionales señalan que hasta el 30% de los pacientes sometidos a ventilación mecánica desarrollan infecciones respiratorias, con tasas de mortalidad que superan el 40% cuando estas son causadas por bacterias múltiples existentes como *Acinetobacter baumannii* o *Klebsiella pneumoniae*. Estas cifras sólo muestran la necesidad de evaluar alternativas terapéuticas innovadoras que reduzcan la dependencia exclusiva de antibióticos⁸.

En estudios recientes se ha evaluado la fagoterapia como alternativa terapéutica frente a infecciones bacterianas multirresistentes, en especial aquellas difíciles de tratar con antibióticos convencionales. En este sentido, Reina y Reina (2018) señalan que los bacteriófagos tienen potencial clínico concreto para infecciones cutáneas, intestinales u otitis por *Pseudomonas aeruginosa* y se ha comprobado su capacidad para reducir la carga bacteriana en biofilms, lo cual es crítico dado que estructuras dificultan la acción antibiótica y promueven infecciones persistentes.

También se señala que la fagoterapia presenta ventajas como la alta capacidad al atacar solo bacterias determinadas entonces, eso conviene, ya que sería una menor toxicidad comparada con antibióticos clásicos y la posibilidad de combinarlos en cócteles o modificarlos genéticamente para mejorar la eficacia o reducir resistencias. Estos datos respaldan la hipótesis de que la fagoterapia puede funcionar como terapia adyuvante no antibiótica, pero sugieren que su implementación debe basarse en criterios terapéuticos claros y una gran evidencia para asegurar que se beneficie realmente el paciente⁹.

En la región de las Américas se ha visto un impacto de la resistencia antimicrobiana, cuando esto ocurre, las infecciones duran más, son más graves y se toman más contagiosas. La resistencia limita la eficacia de los antimicrobianos que es piedra angular de la medicina moderna, amenazando nuestra capacidad para tratar infecciones y realizar procedimientos seguros para salvar vidas. Se puede evidenciar un uso excesivo de antimicrobianos, ya que se pueden comprar antibióticos sin necesidad de tener una receta médica en el 80% de los países de la región de las Américas y más del 90% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en la región recibieron antimicrobianos, aunque solo el 7% los necesitaba¹⁰.

La farmacorresistencia de tuberculosis es uno de los factores que más contribuye a la mortalidad mundial por resistencia antimicrobiana. En el 2022, más de 400000 personas presentaban tuberculosis multirresistentes, esto causó alrededor de 160000 muertes en ese año¹¹.

A pesar de que los antibióticos son un arma muy poderosa, hay muchas razones por las cual hay un auge de resistencia entre ellas, ya sea la falta de regulaciones en cuanto a la prescripción indiscriminada y su uso innecesario en algunas ocasiones, estoy relevante en el nicho hospitalario, donde la presión selectiva antibiótica es particularmente alta. La mayoría de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes son de origen hospitalario y los patógenos pueden permanecer en los nichos nosocomiales por años. Se estima que en Europa hasta el 30% de los pacientes hospitalizados reciben algún tipo de tratamiento con antibióticos, pero en Costa Rica señalan que hasta un 41% de las intervenciones de personal de salud en hospitales privados son como antibióticos. Para abordar la problemática de la resistencia antimicrobiana es importante entender cuáles son los factores que inciden directamente en su propagación e informar a la población sobre el gran riesgo de salud global y la necesidad de tomar medidas conjuntas².

Esta investigación es importante porque va a permitir realizar un análisis comparativo entre la evidencia generada en países desarrollados y la situación en el país, con el fin de determinar cuáles alternativas no antibióticas tienen una mayor probabilidad de ser

implementadas en Costa Rica. Dicha comparación va a facilitar la transferencia de conocimiento científico hacia la práctica clínica, permitiendo que los hospitales costarricenses integren nuevas estrategias en sus protocolos de manejo de infecciones respiratorias. Asimismo, va a contribuir a reforzar la labor del profesional farmacéutico como parte del equipo multidisciplinario de salud ya que lo va a dotar de herramientas actualizadas para la toma de decisiones terapéuticas basadas en evidencia.

Este aporte investigativo no solo es para el ámbito académico, sino también que se va a proyectar directamente en la mejora de la atención hospitalaria al identificar terapias adyuvantes no antibióticas, potencialmente aplicables en el contexto nacional. Además, la investigación ayudará a que se abra una nueva posibilidad y así reducir el uso de antibióticos como último recurso, prolongando la vida útil y disminuir los efectos adversos en los pacientes. Esto contribuirá en la reducción de costos asociados a la prolongación de estancias hospitalarias y a tratamientos fallidos por resistencia bacteriana.

Dicho esto, la población beneficiaria de la investigación será en primer lugar los pacientes hospitalizados, quienes son los más vulnerables a desarrollar infecciones respiratorias graves y resistentes, pero también el beneficio se extiende a todo el sistema hospitalario costarricense, al proporcionar estrategias que optimicen la gestión de recursos y promuevan un uso racional de antibióticos, por lo que a lo largo plazo, la sociedad costarricense se verá favorecida al contar con un sistema de salud mejor preparado para enfrentar la resistencia antimicrobiana con menor riesgo de propagación de bacterias resistentes hacia la comunidad.

Finalmente, esta investigación se justifica porque aborda un problema de alta prioridad global y nacional con implicaciones directas en la salud pública del mundo por lo tanto también de Costa Rica. Al hacer el análisis y ver la aplicabilidad de terapias adyuvantes no antibióticos en infecciones respiratorias hospitalarias se va a contribuir a ampliar el arsenal terapéutico y disminuir la dependencia de antibióticos y así mejorar los desenlaces clínicos en los pacientes. Costa Rica, al no ser un país desarrollado, es importante que gire su vista a

países desarrollados y a sus terapias no adyuvantes y así mejorar y generar protocolos para un mejor futuro en la salud costarricense.

1.5 Antecedentes

La construcción de cualquier investigación científica requiere anclarse en el conocimiento previo que la disciplina ha acumulado a lo largo del tiempo. Los antecedentes no son un requisito formal el proceso investigativo, si no la evidencia de que el problema de estudio tiene historia, otros investigadores lo han abordado desde distintos ángulos y los hallazgos de este trabajo se insertan en una conversación académica más amplia.

O sea antecedentes que sustentan esta investigación se organizan en 3 niveles temporales y geográficos complementarios. El primero comprende los antecedentes históricos, rastrean el origen del problema de las primeras exploraciones sobre péptidos antimicrobianos y estrategias alternativas a los antibióticos convencionales. El segundo nivel corresponde a los antecedentes internacionales que reúnen estudios publicados entre el 2020 y 2025 en China, Hungría, Suiza, Países Bajos, Ecuador y Colombia, los cuales documentan avances más recientes del reposicionamiento de fármacos no antibióticos como terapias adyuvantes.

Por último, el tercer nivel articula los antecedentes nacionales, conformado por investigaciones desarrolladas en Costa Rica que documenta la problemática local.

1.5.1 Antecedentes históricos

Téllez, Castaño (2010), Colombia, en su investigación titulada “Péptidos antimicrobianos”, tuvo como objetivo general revisar los aspectos esenciales de estas moléculas como componente del sistema inmune. En este contexto, la investigación buscó evidenciar sus usos potenciales en el ámbito clínico como una alternativa frente a la creciente resistencia a los antibióticos, destacando la importancia de comprender su mecanismo de acción y sus características fundamentales para su futura aplicación¹².

En relación con la magnitud del problema que motiva este tipo de investigaciones, la Organización Mundial de la Salud reporta que cada año, aproximadamente 31 millones de personas sufren un episodio de sepsis, de las cuales cerca de 6 millones fallecen. De manera complementaria, en 2017 se estimaron 48,9 millones de casos y 11 millones de muertes relacionadas con esta condición a nivel mundial, lo que representa cerca del 20% de las muertes globales, de este porcentaje, casi la mitad corresponde a población pediátrica⁶.

En relación con lo anterior, la investigación Téllez Castaño (2010) se desarrolló una metodología cualitativa, centrándose en los péptidos antimicrobianos como objeto de estudio. Entre los principales hallazgos, se identificó que estas moléculas presentan un amplio espectro de actividad: antiviral, antifúngica, antibacteriana y, en algunos casos, antitumoral. Asimismo, se determinó que sus mecanismos de acción son complejos y variados, incluyendo interacción con membranas celulares, la inhibición de la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, así como funciones inmunomoduladores en la regulación del proceso inflamatorio y la cicatrización.

Bajo esta misma premisa, el estudio justifica la relevancia de los péptidos antimicrobianos al considerarlos una familia de sustancias con alto potencial clínico frente a la resistencia antimicrobiana. En este sentido, se establece que la diversidad de sus propiedades, sus características estructurales y su éxito evolutivo los posicionan como candidatos ideales para el desarrollo de futuras aplicaciones terapéuticas.

Por otra parte, Brooks Amanda y Brooks Benjamín (2014), en Estados Unidos, en su revisión titulada “Estrategias terapéuticas para combatir la resistencia a los antibióticos”, se enfocan en explorar las alternativas que se están desarrollando actualmente para enfrentar el aumento de bacterias multirresistentes. Este trabajo surge a partir de la urgencia generada por la creciente resistencia antimicrobiana, la cual obliga a replantear los enfoques terapéuticos tradicionales¹³.

En cuanto a la metodología, se emplea un enfoque descriptivo; sin definirse estrictamente como cualitativo o cuantitativo, por lo que no se establece una población de estudio en específico. No obstante, la evidencia permite concluir que el control de infecciones debe evolucionar mediante integración de estrategias como la administración responsable de antimicrobianos, el desarrollo de nuevas moléculas, el uso de productos biológicos y la implementación de sistemas inteligentes de entrega terapéutica. En este sentido, las terapias combinadas deben orientarse para combatir la infección, evitar la resistencia y proteger el microbioma natural.

En continuidad con estos planteamientos, el principal aporte de este trabajo radica en proponer la expansión de opciones mediante el uso de productos biológicos y adyuvantes no antibióticos. Asimismo, se destaca la importancia de las estrategias de entrega controlada y las terapias de combinación inteligentes, incluyendo el uso de polímeros antimicrobianos y nanopartículas para superar barreras como los biofilms y los mecanismos de comunicación bacteriana, favoreciendo así tratamientos múltiples, simultáneos y complementarios.

Siguiendo esta línea de innovación, Vázquez-Muñoz y Huerta Saquero (2014), en México, desarrollaron el estudio “Nanomateriales con actividad microbicida: una alternativa al uso de antibióticos”, cuyo objetivo principal fue examinar el potencial de la bionanotecnología como solución al problema global de las enfermedades infecciosas y la resistencia antimicrobiana. En este contexto, se plantea la necesidad de investigar a fondo las interacciones y efectos de las nanopartículas de plata tanto en microorganismos como células humanas¹⁴.

El estudio adopta un enfoque cualitativo, considerando como población de interés a los microorganismos patógenos y los sistemas biológicos eucariotas. A partir de este análisis, se evidencia el desafío de la multirresistencia microbiana y la disminución en la aprobación de nuevos antibióticos. En este sentido, los “nano antibióticos”, particularmente las nanopartículas de plata, se presentan como una alternativa terapéutica

viable debido a sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y regenerativas. Sin embargo, se enfatiza la necesidad de evaluar los riesgos asociados a la nano toxicidad.

En este contexto, el estudio aporta significativamente al campo de la biomedicina al establecer una justificación sólida para la búsqueda de alternativas antimicrobianas, validando el uso de nanomateriales metálicos como herramientas prometedoras frente a patógenos multirresistentes. Asimismo, orienta futuras investigaciones como la concentración inhibitoria, la estabilidad, la biocompatibilidad y los mecanismos de acción en sistemas biológicos.

Por otro lado, Opal Steven (2016), desde Inglaterra, en su publicación en la revista *Critical Care*, plantea como objetivo analizar las soluciones no antibióticas necesarias para el manejo de infecciones bacterianas invasivas, destacando que la resistencia a fármacos amenaza la efectividad de la quimioterapia antibacteriana convencional¹⁵.

Dado el carácter del estudio, no se presenta una metodología experimental ni una población de estudio definida, sino que se basa en un análisis crítico de diversas alternativas terapéuticas no antibióticas, como los filtros extracorpóreos, inhibidores de quórum sensing, bacteriófagos líticos, inmunoterapias y moduladores de citocinas. En consecuencia, se evidencia que la propagación de genes de resistencia ha impulsado la necesidad de replantear los enfoques terapéuticos, anticipando incluso una era post-antibiótica.

En concordancia con lo anterior, el aporte de este antecedente radica en visibilizar la urgencia de la crisis antimicrobiana y en proporcionar un panorama estructurado de alternativas terapéuticas, estableciendo bases conceptuales para el desarrollo de nuevas líneas de investigación, incluyendo enfoques innovadores como la tolerancia no inmune a patógenos.

En la misma línea, Sibila, Rodrigo-Troyano y Torres (2016), en España, desarrollaron el estudio “Terapias complementarias no antibióticas para la neumonía adquirida en la comunidad (corticosteroides y más allá): ¿Dónde estamos con ellos?”, con

el objetivo de evaluar la evidencia clínica disponible relacionada con el uso de corticoides y otras terapias adyuvantes¹⁶.

Mediante un enfoque cuantitativo, centrado en pacientes hospitalizados, se determinó que el uso de corticoides se asocia con beneficios clínicos como una recuperación más rápida, menor tiempo hasta la estabilidad clínica y reducción de la mortalidad sigue siendo controversial debido a la heterogeneidad de los estudios.

En consecuencia, el estudio confirma que la modulación de la respuesta inflamatoria del huésped constituye una estrategia válida para reducir la morbilidad, aunque también señala limitaciones importantes en la evidencia disponible.

Por su parte, Ruiz, Castro, Calabuig y Salavert (2017), en España, en su estudio titulado “Tratamiento no antibiótico de las enfermedades infecciosas”, analizan una variedad de estrategias terapéuticas alternativas y no convencionales que pueden emplearse en combinación con los antibióticos tradicionales, buscando así prolongar la vida útil de estos medicamentos esenciales. Esto se puede considerar crucial en respuesta al aumento de la resistencia bacteriana, con el fin de asegurar un campo robusto de terapias efectivas disponibles para los clínicos¹⁷.

A través de la metodología cualitativa, los autores exploran los desarrollos recientes en el cambio y las terapias alternativas para la infección bacteriana. Las estrategias analizadas incluyen la focalización en factores de virulencia, la utilización de bacteriófagos, las vacunas y la modulación del microbioma. La población de interés que apunta a esta investigación son los pacientes con infecciones, particularmente, aquellas causadas por cepas multi resistentes, incluyendo patógenos de alta prioridad.

En resumen, el abuso de antibióticos ha provocado la emergencia y propagación de bacterias resistentes generando temores de una era post antibiótica donde muchas infecciones serían intratables. Aunque exista una cartera diversa de proyectos alternativos prometedores, la mayoría aún se encuentran en fases preclínicas. Por lo tanto, se concluye que estas alternativas probablemente servirían mejor, como terapias adyuvantes o

preventivas, y que la necesidad de crear nueva clase de antibióticos no será desplazada a corto o medio plazo.

En este sentido, el aporte del estudio es crucial porque establece el marco de necesidad y la dirección para el desarrollo de tratamientos contra la resistencia antimicrobiana. Este estudio documenta la urgencia de investigar más allá de los antibióticos, destacando enfoques con alto potencial como el desarrollo, vacunas, la terapia con anticuerpos monoclonales. Y la aplicación exitosa del trasplante de microbiota fecal para la infección recurrente por *Clostridioides difficile*. Además, este antecedente enfatiza que las estrategias anti-virulencia, al ser específica de los factores patógenos, no afectan la flora comensal del huésped y pueden ofrecer un efecto sinérgico cuando se combinan con antibióticos convencionales.

De manera complementaria, González-Bello (2017), de la Universidad de Santiago de Compostela en España, realizó una investigación llamada “Adyuvantes antibióticos: una estrategia para desbloquear la resistencia bacteriana a los antibióticos” el principal motivo fue la investigación del empleo de terapias adyuvantes para hacer frente a la resistencia bacteriana, por lo que proporciona los principales tipos de adyuvantes, base de su funcionamiento y problemas pendientes en el campo¹⁸.

Se identifica, desde el enfoque cualitativo, como los inhibidores de betalactamasas, permiten restaurar la actividad de antibióticos existentes, destacando su papel en estrategias terapéuticas combinadas.

En consecuencia, la principal contribución de esta investigación es que proporciona una clasificación esencial de los mecanismos mediante los cuales los adyuvantes pueden desbloquear resistencia bacteriana. Incluyendo categorías como inhibidores de bomba de flujo, personalizadores y rompedores de resistencia. El artículo también orienta a los investigadores sobre las estrategias más prometedoras para el futuro desarrollo de fármacos, asegurando que los esfuerzos se dirigen hacia la superación de los desafíos permanentes en la química biológica de los antibióticos.

En relación con los péptidos antimicrobianos, Olascoaga-Del Ángel et al. (2018), en México, en su investigación titulada: “Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas”, analizan su potencial como alternativa terapéutica frente a enfermedades infecciosas¹⁹.

Debido al enfoque que le dieron los investigadores, se determinó en la investigación que ante la resistencia a fármacos que presentan los microorganismos, los péptidos antimicrobianos son una excelente opción, ya que su diversidad y amplio espectro de acción permiten su uso contra infecciones causadas por bacterias, virus, hongos y parásito, además, destaca su uso potencial contra el cáncer. También se determina que, aunque muchos péptidos están en etapas clínicas tempranas, su obtención mediante síntesis químicas o aislamiento natural permite un amplio abanico de posibilidades, siendo crucial a la hora de explorar terapias combinadas con fármacos convencionales para potenciar su efecto.

Lo que más aporta en esta investigación es que establece la justificación científica para buscar alternativas terapéuticas inspiradas en la naturaleza, dada la inminente crisis de la resistencia antimicrobiana al identificar los péptidos antimicrobianos no sólo como una solución contra patógenos comunes, sino como una opción contra el cáncer, el estudio amplía el horizonte de las aplicaciones biomédicas de estas moléculas.

Annunziato Guiannamaria (2019), en Suiza, bajo el tema “Estrategias para superar la resistencia a los antimicrobianos (RAM) mediante el uso de inhibidores diana no esenciales: una revisión” señala que el objetivo de este estudio es realizar las estrategias para superar la resistencia a los antimicrobianos mediante el uso de inhibidores de objetivos no esenciales. La autora se centra específicamente en el descubrimiento de antibióticos y nuevas herramientas destinadas a estudiar y reducir la prevalencia de infecciones bacterianas resistentes²⁰.

La resistencia antimicrobiana es una amenaza crítica para la salud global y una solución prometedora, la terapia combinada que utilizan antibióticos existentes junto con

adyuvantes antibióticos que atacan objetivos no esenciales, estos pueden suprimir la resistencia intrínseca y extender el espectro de actividad de los antibióticos. Siendo ejemplos exitosos, los indicadores de betalactamasas, como el ácido clavulánico, además, la inhibición de las bombas de flujo es un enfoque atractivo, aunque requiere mejorar el perfil de seguridad de los compuestos.

El aporte del antecedente en la investigación actual es crucial, ya que subraya la necesidad de abordar la resistencia antimicrobiana ante la escasez de nuevas clases de antimicrobianos. La edición promueve la estrategia de los ayudantes antibióticos como un camino viable para prolongar la eficacia de los antibióticos actuales y reforzar el arsenal terapéutico. En resumen, el estudio valida la estrategia de polifarmacia bacteriana a través de ayudantes como un esfuerzo significativo y continuo necesario para limitar a superar la aparición de ese persistentes en el futuro cercano.

Finalmente, Mulani et al. (2019), en el estudio titulado “Estrategias emergentes para combatir los patógenos ESKAPE en la era de la resistencia a los antimicrobianos: una revisión”, analizan las terapias alternativas reportadas para el tratamiento de infecciones causadas por los patógenos *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*, además de detallar esas terapias, los autores se propusieron analizar sus ventajas y sus limitaciones, su potencial aplicación en vivo y su estado actual en los ensayos clínicos. Este enfoque surge de la urgencia de desarrollar nuevos tratamientos para combatir las infecciones resistentes a los medicamentos, especialmente aquellas provocadas por los patógenos mencionados²¹.

Mediante su revisión cualitativa, ya que recopila y analiza información científica previamente publicado sobre estrategias terapéuticas, la población o focos de estudio fueron los patógenos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*. Se destaca que, si bien las terapias alternativas como los bacteriófagos, los péptidos

antimicrobianos, la terapia fotodinámica y las nanopartículas de plata ha mostrado resultados prometedores en modelos in vitro in vivo todas presentan limitaciones importantes, como la estabilidad de la toxicidad o la dificultad de una administración focalizada, por lo tanto, los autores enfatizan la necesidad de adoptar un enfoque combinado para mitigar las limitaciones individuales y aumentar la eficacia, aunque la mayoría de los estudios combinatorios aún se limitan a evaluaciones in vitro.

En síntesis, este antecedente aporta en la investigación actual, ya que, proporcionan evaluación crítica y exhaustiva del arsenal terapéutico emergente frente a las amenazas de los patógenos, clasificados por la Organización Mundial de la Salud como prioridad crítica y alta para el desarrollo urgente de nuevos antibióticos. También algo que es importante es la necesidad de estandarizar las metodologías de investigación para permitir comparaciones fiables de la eficacia a los agentes terapéuticos. Además, el destacar el potencial de las terapias combinatorias es una guía a los investigadores a enfocar su esfuerzo a superar los obstáculos de toxicidad y estabilidad para poder traducir estos resultados a los clínicos.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Yuan Liu et al. (2021), en China, mediante su artículo titulado “Reutilización de fármacos para terapias combinadas de próxima generación contra bacterias multirresistentes”, presentan una revisión centrada en la reorientación de fármacos como estrategia para el desarrollo de terapias de combinadas innovadoras frente a bacterias multirresistentes. En este sentido, el estudio se enfoca en sintetizar las interacciones entre fármacos, identificar medicamentos no antibióticos con potencial adyuvante, analizar su clasificación y mecanismos de acción, así como describir nuevas plataformas de detección²².

En cuanto a la metodología, esta investigación adopta un enfoque cualitativo basado en una revisión integral y conceptual de la literatura existente sobre la resistencia antimicrobiana y terapias combinadas. La población o sujeto de estudio se centra principalmente en patógenos bacterianos multirresistentes. En sintonía con lo anterior, se evidencia un

estancamiento en el descubrimiento de nuevas clases de antibióticos, lo que posiciona a las terapias de combinadas, especialmente aquellas que incorporan adyuvantes no antibióticos, como una alternativa prometedora.

Bajo esta misma premisa, el principal aporte del estudio radica en validar y sistematizar el uso de adyuvantes no antibióticos obtenidos mediante la orientación de fármacos como una estrategia terapéutica clave. Asimismo, ofrece una revisión detallada de los mecanismos moleculares de resistencia, lo que permite identificar objetivos claros para el desarrollo de nuevas terapias combinadas. De igual forma, no solo clasifica estas estrategias, sino que también presenta ejemplos recientes de fármacos reorientados que actúan como inhibidores de la resistencia, sabotadores de membrana o inhibidores de señalización, consolidando la estrategia del adyuvante no antibiótico como una de las opciones más prometedoras para prolongar la vida útil de los antibióticos existentes y mejorar el tratamiento de enfermedades infecciosas en la era de la resistencia.

En continuidad con estas estrategias, Gajdács Márió (2020), en Hungría, en su estudio titulado “Agentes farmacéuticos no antibióticos como adyuvantes antibióticos”, tuvo como objetivo evaluar *in vitro* las propiedades adyuvantes de varios agentes farmacológicos de uso común frente a cepas bacterianas, cuando se administran en combinación con antibióticos²³.

La metodología empleada corresponde a un enfoque cuantitativo, basado en la determinación de las concentraciones mínimas inhibitorias de 20 compuestos no antibióticos mediante el método estándar de micro dilución en caldo. Adicionalmente, se evaluó la reducción de dichas concentraciones utilizando ciprofloxacino y gentamicina como antibióticos de referencia, con el fin de determinar el efecto adyuvante de los compuestos analizados.

La población bacteriana estuvo conformada por cuatro cepas de referencia: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Los compuestos seleccionados, disponibles comercialmente, evidencia que 8 de los 20 compuestos evaluados: atorvastatina, celecoxib, clotrimazol, diclofenaco, ivermectina,

lidocaína, mebendazol y terbinafina, presentaron actividad antibacteriana intrínseca. Asimismo, el efecto adyuvante fue más pronunciado en bacterias gram positivas, logrando reducciones en la concentración mínima inhibitoria entre un 50% y un 93,25%.

En este contexto, el aporte del estudio radica en proporcionar evidencia experimental que respalda el reposicionamiento de fármacos como una estrategia viable, accesible y económicamente sostenible. Ante el aumento de bacterias multirresistente y la limitada disponibilidad de nuevos antibióticos, la incorporación de adyuvantes no antibióticos se posiciona como una alternativa prometedora, destacando compuestos de uso común que requiere mayor investigación.

En sintonía con lo anterior, Lagadinou et al.²⁴ (2020), en Suiza, mediante su artículo titulado "Propiedades antimicrobianas de los medicamentos no antibióticos en la era del aumento de la resistencia bacteriana", tuvieron como objetivo sintetizar la evidencia reciente sobre la actividad antimicrobiana de fármacos originalmente no diseñados como antibióticos.

La investigación se desarrolló bajo un enfoque cualitativo, basado en la revisión de literatura científica relacionada con la actividad antimicrobiana de fármacos no antibióticos. La población de estudio incluyó diversas clases de fármacos no antibióticos, tales como antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos locales, fenotiazinas, antidepresivos, antiplaquetarios y estatinas.

Entre los principales hallazgos, se destaca que múltiples agentes no antibióticos presentan actividad antimicrobiana a través de mecanismos diversos. Por ejemplo, se identificó actividad antibacteriana en fármacos como el diclofenaco, ibuprofeno, lidocaína, bupivacaína, sertralina, fluoxetina, ticagrelor y las estatinas. No obstante, los autores enfatizan la necesidad de realizar estudios adicionales que permitan validar estos efectos en diferentes contextos clínicos.

El principal aporte de este estudio radica en la sistematización de la evidencia sobre las propiedades antimicrobianas de fármacos no antibióticos, proporcionando una base sólida para el desarrollo de terapias adyuvantes y estrategia de reposicionamiento farmacológico.

Siguiendo esta línea, Kumar et al.²⁵ (2021), en Suiza, en su revisión “Terapias futuristas sin antibióticos para combatir la resistencia a los antibióticos”, tuvieron como objetivo analizar el aumento de la resistencia antimicrobiana en bacterias patógenas y la importancia clínica de las terapias no convencionales o antibióticas para frustrar los microorganismos infecciosos. Además, la revisión destaca las características sobresalientes de la terapia antibiótica suplementarias, como los péptidos antimicrobianos derivados de células madre, los inhibidores de biopelícula bacteriana y detección de quórum, los himnos terapéuticos, el trasplante de microbiota fecal y los tratamientos microbianos o basados en probióticos.

La metodología utilizada fue de tipo cualitativo, enfocándose en microorganismos resistentes provenientes tanto de fuentes humanas como animales, así como en la transferencia de genes de resistencia. En resumen, se enfatiza que la resistencia a los antibióticos es una grave preocupación de salud agravada por el uso imprudente y la latente invención de nuevos antibióticos. En este sentido, se concluye que las terapias alternativas como los péptidos antimicrobianos derivados de células madre, CRISPR-Cas, los probióticos y los nano-bióticos deben ser explorados para combatir infecciones resistentes a los antibióticos.

En consecuencia, el aporte del estudio radica en la identificación y respaldo de la exploración de estrategias no antibióticas futuristas. Estas incluyen el uso de nanotecnología para desarrollar nano-bióticos y vehículos de administración de fármacos, el empleo de sistemas CRISPR-Cas para la eliminación selectiva de genes de resistencia antimicrobiana y la investigación de terapias basadas en la modulación del microbioma como el trasplante de microbiota fecal, los probióticos bioingenieriles. Además, el antecedente promueve el modelo de una salud que exige un enfoque integral para abordar la resistencia antimicrobiana al considerar las interconexiones entre la salud humana, animal y ambiental.

Por otro lado, Pant et al.²⁶ (2022), en Suiza, en su estudio titulado “La terapia adyuvante no antimicrobiana con ticagrelor redujo la infección articular protésica por *Staphylococcus aureus* relacionada con el biofilm”, sobre el uso de ticagrelor como terapia adyuvante no

antimicrobiana, tuvieron como objetivo evaluar su eficacia en la reducción de infecciones articulares protésicas asociadas a *Staphylococcus aureus*. Los investigadores buscaron definir el mecanismo molecular de la actividad anti biofilm de ticagrelor,

La metodología adoptó enfoque cuantitativo, combinando estudio in vitro e in vivo, para las cuales se utilizaron dos cepas clínicas de alta producción de biofilm aisladas en Australia, una sensible a meticilina y otra resistente a meticilina, la población in vivo estuvo compuesta por ratones hembra que fueron sometidos a un modelo animal de infección articular prostática utilizando implantes contaminado con la cepa. Lo anterior demuestra que la terapia ticagrelor sola y en combinación con cefazolina redujo significativamente la concentración bacteriana en los implantes y que el ticagrelor solo también redujo la diseminación bacteriana al tejido periprotésico, en comparación con los controles positivos.

Por primera vez se explora el uso de ticagrelor para el tratamiento de la infección articular prostática por *Staphylococcus aureus* y el mecanismo genético subyacente a su efecto anti biofilm. El estudio aporta evidencia innovadora sobre el reposicionamiento de fármacos aprobados, destacando el potencial del ticagrelor como terapia adyuvante para el control de infecciones asociadas a biofilm.

En continuidad, Adeniji et al.²⁷ (2022), en su investigación titulada “El potencial de las combinaciones de antibióticos y nanomateriales como estrategias terapéuticas en el tratamiento de infecciones multirresistentes: una revisión”, tuvo como objetivo general ofrecer una perspectiva integral sobre las estrategias de combinación antibióticos para el tratamiento de infecciones microbianas, el estudio se propuso proyectar el efecto de las combinaciones de antibióticos y el uso potencial del uso de nanomateriales como agentes antimicrobianos alternativos.

La metodología fue cualitativa, basada en revisión de literatura científica sobre resistencia antimicrobiana y terapias combinadas. La población de estudio o la muestra de datos consistió en la literatura que aborda la resistencia a los antibióticos, las combinaciones de fármacos y la aplicación de nanomateriales.

Se concluye que las nanopartículas pueden potenciar la eficacia antibacteriana al actuar sobre múltiples objetivos celulares, reduciendo la probabilidad de resistencia, aunque se requiere mayor evidencia clínica.

La revisión que consolida el conocimiento sobre la eficacia de la terapia de combinación tanto con antibiótico como la combinación de nanomateriales con fármacos antibacterianos, el estudio no sólo detalla los mecanismos por los cuales las nanopartículas ejercen su actividad antibacteriana, sino que también guía a los investigadores al identificar las ventajas claves de las nanopartículas y al señalar a los desafíos pendientes relacionados con su toxicidad.

Kumar, et al²⁸ (2023), en Suiza, realizaron una investigación que se tituló “Adyuvantes antibióticos: herramienta sinérgica para combatir patógenos multirresistentes” y su principal objetivo fue discutir los diversos mecanismos que emplean las bacterias para anular la eficiencia de los antibióticos y crucialmente exponer los avances recientes en el desarrollo de adyuvantes antibióticos. Se propone además notificar las carencias en el escenario actual y establecer vínculos entre las estrategias para combatir la resistencia a los antimicrobianos.

Mediante un enfoque cualitativo, su población o sujeto de estudio son los patógenos multirresistentes y las estrategias para combatirlos específicamente en el rol de adyuvantes antibióticos. El artículo indica que los adyuvantes antibióticos representan una herramienta sinérgica prometedora para combatir los patógenos multirresistentes, estos compuestos potencian la actividad de los antibióticos, ya sea inhibiendo los mecanismos de bacteria resistente o mejorando la penetración y estabilidad del antibiótico en células bacterianas.

En consecuencia, el estudio posiciona a los adyuvantes antibióticos como un enfoque terapéutico viable y urgente. Este artículo también resalta la estrategia de utilizar adyuvantes antibióticos para rescatar el arsenal antibiótico ya disponible, enfatizando la importancia de las combinaciones sinérgicas que reducen la probabilidad de que surja más resistencia. No sólo sistematiza los mecanismos de acción de los adyuvantes, sino que también señala direcciones futuras de investigación. Para asegurar la especificidad y baja toxicidad.

En esta misma línea, Oliveira et al.²⁹ (2025), en Suiza, en su estudio bajo el título “Tratamientos sin antibióticos para las infecciones gastrointestinales multirresistentes: una visión general del uso de probióticos, compuestos naturales y bacteriófagos”, proporcionan una perspectiva integrada y una visión general de las terapias alternativas no antibióticas. Para manejar las infecciones gastrointestinales multi resistentes. Para ello, el estudio cubrió aspectos como sus mecanismos de acción, las aplicaciones clínicas actuales y los desafíos que limitan su aplicación más allá de la práctica clínica.

La metodología que se empleó es de tipo cualitativo. Ya que ofrece una perspectiva integrada y una síntesis de conocimiento. No obstante, el proceso de selección implicó. Pasos rigurosos que resultaron la inclusión de 400 manuscritos para la síntesis cualitativa y 362 para un análisis cuantitativo, que de paso fue la población que se revisó. Las principales conclusiones indican que las terapias no antibióticas son esenciales para abordar las infecciones bacterianas gastro resistentes, los probióticos ayudan a inhibir las bacterias multirresistentes y modulan la respuesta inmune, pero enfrentan problemas de especificidad de cepa y regulación. Los compuestos naturales combaten patógenos mediante la interrupción de membranas y la inhibición de biopelículas.

Los hallazgos destacan una base de conocimiento integrada y actualizada sobre las alternativas terapéuticas para las infecciones gastrointestinales resistentes, las cuales son de una preocupación sanitaria mundial, también enfatiza que las estrategias integrativas y la medicina personalizada tienen un gran potencial para mejorar la eficacia y reducir la resistencia por último también se identifica desafíos como la necesidad de optimizar combinaciones terapéuticas y realizar ensayos clínicos a gran escala.

Por otro lado, McCallin et al.³⁰(2023), en Países Bajos, publicaron una investigación que le llamaron “Manejo de la infección urinaria no complicada en la era post-antibiótica: enfoques selectivos sin antibióticos”, analizaron terapias no antibióticas para el tratamiento de infección del tracto urinario no complicado, tanto sus indicaciones relevantes, incluyendo la prevención y la infección del tracto urinario complicada.

Mediante un enfoque cualitativo, mediante búsquedas en base de datos y evidencia de tratamientos, lograron evidenciar que esas terapias no antibióticas sí lograron reducir el número total de antibióticos prescritos y administrados a nivel poblacional.

La principal importancia del estudio radica en buscar alternativas no antibióticas, como: fitoterapia y bacteriófagos, también marca la importancia de desarrollar indicadores para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar una infección más grave.

En continuidad, Liao et al.³¹ (2024), mediante: “Terapias combinatorias de péptidos antimicrobianos similares a surfactantes y antibióticos para mejorar la eficacia terapéutica”, demostraron que la sinergia entre diferentes tipos de agentes podría ser una estrategia de defensa fundamental para contrarrestar la multirresistencia, también se propuso a estudiar las combinaciones de fármacos y los mecanismos de resistencia especialmente de los antibióticos.

La metodología de origen cualitativa, su población son objetos de estudio de la proliferación de patógenos bacterianos resistentes a los antibióticos y las biopelículas infecciosas resistentes a los medicamentos. Lo que se determinó es que se debe reconsiderar las monoterapias convencionales y que la acción sinérgica de los péptidos representa una medida eficaz para superar la resistencia.

El estudio se destaca por la búsqueda de innovar en el tratamiento de infecciones resistentes en una relación con el modelo limitante de un fármaco una diana, también la idea de la investigación es lograr la eficacia del tratamiento en dosis más bajas, se indican diversas estrategias como la combinación entre péptidos, antibióticos y no antibióticos y las conjugaciones químicas de antimicrobianos, para mejorar la actividad, selectividad y eficacia.

Por su parte, Dossouvi et al.³² (2025), este estudio fue realizado en África, titulado “Recomendaciones y terapias adyuvantes para mitigar las infecciones asociadas a *Helicobacter pylori* resistentes a la claritromicina en África”, destacaron el creciente y grave problema de cepas de *Helicobacter pylori* resistente a la claritromicina y proporcionaron un

conjunto de recomendaciones y terapias adyuvantes viables adaptadas al continente para la prevención, detección y tratamiento exitoso de las infecciones.

Mediante un enfoque cualitativo en su metodología, se determinó que la resistencia a la claritromicina conlleva un riesgo siete veces mayor del fracaso del tratamiento, las recomendaciones clave incluyen la implementación urgente de medidas de prevención, la necesidad de emplear métodos estandarizados de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, como la disolución en agar o la prueba e-test y el interés de cuidar y administrar los recursos.

El estudio destaca la necesidad de protocolos adaptados a diferentes contextos. La guía está detallada por estrategias que son relevantes para el continente africano, orientando a futuras investigaciones hacia la necesidad de realizar ensayos clínicos robustos que evalúen la fitoterapia y los probióticos de estas poblaciones.

En la misma línea, Pieroni ³³ (2023), publicó en Estados Unidos, el artículo titulado “Enfoques Innovadores para Interceptar la Resistencia a los Antibióticos: Investigación de Combinaciones Sinérgicas de Fármacos y Terapias Adyuvantes”, se enfocó en analizar la implementación de combinaciones sinérgicas de fármacos y el uso estratégico de terapias adyuvantes destinadas a mejorar la eficacia de los antibióticos existentes.

Cabe indicar que la metodología utilizada tuvo un enfoque cualitativo, su población abarcó información encontrada en la revista de Farmacología Clínica y Experimental, los hallazgos más importantes es que los adyuvantes mejoran la permeabilidad de los antibióticos, permitiéndoles penetrar a las biopelículas utilizando agentes como los transportadores y los liposomas, otros ayudantes actúan modulando los mecanismos de defensa bacteriana, como los inhibidores de detección del quórum. También se observó el potencial de agentes no antibióticos, como los inhibidores de la bomba de eflujo o los iones metálicos, como el zinc y la plata, para restaurar la potencia de los antibióticos al combinarse con ellos.

El análisis a las terapias adyuvantes, incluyendo los nano transportadores, liposomas e inhibidores de la detección del quórum, ya que ofrecen modelos claros de cómo se puede

mejorar la biodisponibilidad y la acción de los fármacos, así como comprender los mecanismos detrás de estas combinaciones, como la inhibición de las bombas de eflujo y el uso de iones metálicos.

En la misma línea, Pal et al.³⁴ (2025), en Estados Unidos, en su investigación titulada “Terapia con bacteriófagos contra bacterias resistentes a los antibióticos: una evaluación crítica”, abalizaron la terapia con bacteriófagos contra bacterias resistentes a los antibióticos y destacaron sus aplicaciones y su gran importancia. El estudio parte de la premisa de que los bacteriófagos son virus específicos de bacterias que pueden reducir o eliminar bacterias patógenas o molestas, ayudando a tratar infecciones bacterianas en una variedad de huéspedes, incluyendo animales humanos, aves, peces, plantas y materiales alimenticios.

La metodología empleada en este trabajo es una revisión crítica y una revisión de la literatura, por lo tanto, es una investigación cualitativa. La población o ámbito de aplicación que se aborda incluye tanto en animales como humanos. El foco principal recae en el tratamiento de infecciones causadas por patógenos resistentes a múltiples fármacos, como *Salmonella*, *Escherichia coli* y *Campylobacter*. Esto evidencia que la terapia con bacteriófagos es una alternativa prometedora para mitigar la carga de bacterias resistentes a los antibióticos, ofreciendo ventajas como la alta especificidad por el huésped y mecanismos bacteriológicos que difieren de la de los antibióticos, siendo efectiva contra las bacterias patógenas. multirresistentes. La revisión señala las limitaciones importantes que deben abordarse tales como la potencia eliminación en vivo en los fagos, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes de fagos, la depuración por el sistema reticuloendotelial y el surgimiento de mutantes resistentes a los fagos.

La investigación radica en su contextualización de la crisis de la resistencia antibiótica. Destacando que durante las últimas 3 décadas no se ha identificado clases novedosas de antibióticos, ante esta realidad, el estudio posiciona la terapia con bacteriófagos como estrategia potencial y valiosa que merece ser examinada. Subraya que, dado el aumento significativo de bacterias resistentes a los antibióticos, la terapia física se considera una

alternativa viable para abordar este problema urgente. Además de validar la importancia de la terapia con fagos, el estudio establece una hoja de ruta para futuras investigaciones al recomendar estudios para mejorar la comprensión de la eficacia de la terapia fágica y sus efectos en la respuesta inmunitaria del huésped. Este antecedente refuerza la necesidad de investigar y desarrollar esta terapia como una opción de primera línea para las infecciones bacterianas.

Por otro lado, Albán ³⁵ (2024), en Ecuador, llevó a cabo un estudio titulado “Resistencia a los antibióticos: Estrategias para combatir y prevenir la resistencia bacteriana”, con el objetivo de proporcionar una información veraz y oportuna que facilite la creación de estrategias concretas y aplicables destinadas tanto a combatir como habitual la resistencia a los antimicrobianos.

La metodología utilizada en la bibliografía tiene un enfoque cualitativo, ya que se dedica a la síntesis y análisis de conocimientos ya existentes. La población de este estudio, por lo tanto, la constituyeron artículos científicos y reportes previos. Lo expuesto refleja un punto crucial, la aplicación de acciones oportunas y bien definidas tiene la capacidad real de minimizar la resistencia desarrollada por estos microorganismos.

La investigación no sólo contextualiza el riesgo de que 10 millones de muertes están proyectadas, sino que también cuantifica el impacto económico estimado, en una reducción del producto interno bruto en algunos países. Su contribución principal reside en establecer que, a pesar de que la bibliografía sobre estrategias concretas aún es limitada, existen caminos claros para la prevención, ofreciendo una base de conocimiento social para justificar y guiar el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y control.

Finalmente, Guevara et al,³⁶ (2021), Colombia, publicaron su artículo de revisión titulado “Innovaciones en la terapia antimicrobiana”, cuyo objetivo fue abordar la crisis a la resistencia microbiana global y explorar alternativas innovadoras y promisorias para su contención. Incluyendo el uso de péptidos sintéticos, la terapia con fagos y el sistema de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente Inter espaciadas.

Mediante la metodología cualitativa, describe y explica los mecanismos complejos de defensa y las alternativas terapéuticas emergentes, el objeto o población de análisis es el fenómeno de la resistencia microbiana y las innovaciones terapéuticas. En el estudio se determinó que los péptidos antimicrobianos tienen futuro debido a su amplio espectro de actividad y capacidad inmunomoduladora, pero solo aquellos con puntaje alto antimicrobiano han demostrado eficacia en estudios clínicos de fase 3. Por otro lado, la terapia con fagos y el sistema de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente espaciadas (CRISPR), tienen un camino prometedor con potencial de eliminar la resistencia a antibióticos de bacterias patógenas.

El estudio busca ofrecer un panorama detallado de las alternativas terapéuticas no tradicionales y de vanguardia, esto permite a los investigadores actuales enfocarse en estrategias que utilizan enfoques biológicos y genéticos novedosos, las cuales tienen el potencial de superar los mecanismos de resistencias desarrollados por patógenos altamente virulentos.

1.5.3 Antecedentes nacionales

Barrientos et al.³⁷ (2017), en Costa Rica, desarrollaron un análisis bibliográfico con el objetivo de ofrecer información actualizada sobre la patogénesis y las estrategias terapéuticas para el manejo de la infección causada por *Clostridium difficile*.

En cuanto al enfoque metodológico, aunque se trata de una revisión bibliográfica, los autores presentan un predominio cuantitativo en el análisis de la información. La población de interés corresponde a pacientes afectados por la infección por *Clostridium difficile*, siendo el principal patógeno responsable de la diarrea adquirida en pacientes hospitalizados. Como datos, destacaron que el uso irracional de antibióticos de amplio espectro es la causa principal de la infección por *Clostridium difficile* y su recurrencia, además, también señaló que, aunque la vancomicina y el metronidazol son agentes clásicos, existe una controversia en su manejo y se requiere la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas alternativas adyuvantes debido a la persistencia de esporas y las altas tasas de recurrencia.

Bajo esta misma premisa, el estudio menciona que la infección por *Clostridium difficile* ofrece un panorama de las estrategias de manejo existentes desde la farmacoterapia clásica hasta las más recientes, de manera que el estudio identifica las limitaciones de los tratamientos estándar e indica la importancia de combatir la recurrencia y las cepas hipervirulentas, proporcionando una justificación clave para el desarrollo de nuevas terapias. La revisión también menciona el uso de terapias no farmacológicas como el trasplante fecal, el cual ha reportado altas tasas de resolución del 85% al 91%, ofreciendo así un espacio para más investigaciones.

En continuidad con el contexto nacional, Diaz et al.³⁸, (2023), en un estudio realizado en Costa Rica, específicamente en el Hospital Clínica Bíblica. El objetivo principal fue determinar el impacto que tuvo la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (AMS, por sus siglas en inglés) sobre la elección adecuada de la profilaxis antibiótica en cirugías para pacientes adultos. Los autores buscaron caracterizar cómo una intervención de cinco años influyó en la selección del medicamento correcto y en la duración óptima de los esquemas preventivos, en un entorno hospitalario que no manejaba restricciones previas para la prescripción de estos fármacos.

En cuanto a la metodología, el estudio siguió un enfoque cuantitativo, la población analizada incluyó a todos los pacientes adultos que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos y recibieron antibióticos profilácticos en dos periodos: seis meses antes de iniciar el programa (2013) y seis meses después de cinco años de intervención (2020). Como conclusiones principales, se destaca que la selección óptima de antibióticos mejoró drásticamente, pasando de un 20% a un 80%, mientras que la duración adecuada del tratamiento aumentó del 69.1% al 78%, Además, se logró reducir significativamente el consumo de ceftriaxona en favor de la cefazolina, sin que se registrara un aumento en las infecciones de sitio quirúrgico o reacciones adversas graves.

En consecuencia, este antecedente es un aporte valioso para la investigación actual porque demuestra la eficacia del modelo de acompañamiento directo en Latinoamérica, donde la

resistencia bacteriana es un problema de salud pública crítico. El estudio ofrece evidencia tangible de que es posible transformar los hábitos de prescripción médica mediante la educación, la comunicación directa y el uso de guías clínicas, sin necesidad de imponer medidas restrictivas que puedan generar roces con los especialistas. Asimismo, proporciona un marco de referencia sobre el uso de indicadores de consumo y seguridad que pueden replicarse para fortalecer la vigilancia de antimicrobianos en otros centros hospitalarios de la región.

Por otra parte, la Dra. Rojas, desarrolló en 2017 una investigación en Costa Rica sobre la problemática de las infecciones nosocomiales pulmonares. El objetivo principal de este trabajo fue describir detalladamente el perfil epidemiológico, los factores de riesgo asociados y la etiología microbiológica de los pacientes con neumonía asociada a la ventilación (NAV) admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos médico-quirúrgica del Hospital San Juan de Dios. El estudio se delimitó temporalmente entre el 1 de noviembre de 2016 y el 28 de febrero de 2017 para capturar una incidencia representativa en el centro hospitalario³⁹.

En cuanto a la metodología, se utilizó un diseño observacional, descriptivo de incidencia y no aleatorizado, el cual presenta un enfoque cuantitativo al emplear análisis estadísticos descriptivos, inferenciales y modelos de regresión logística. La población de estudio comprendió la totalidad de los 203 pacientes que requirieron ventilación mecánica durante el periodo analizado, tras revisar exhaustivamente los expedientes de salud de las unidades críticas. Las conclusiones más relevantes señalan que la presencia de neumopatía, traqueostomía y antecedentes de trauma son los principales factores que disparan el riesgo de contraer la infección. Del mismo modo, se determinó que el riesgo de NAV aumenta un 3% por cada día adicional de ventilación mecánica y que, a pesar de lograrse altas tasas de curación, el manejo suele ser poco racional en términos de desescalamiento antibiótico.

Finalmente, el aporte de este antecedente a la investigación actual es invaluable, ya que genera la primera base de datos epidemiológica local para esta unidad específica, permitiendo actuar sobre factores de riesgo condicionales. La información suministrada sobre la

prevalencia de bacilos gramnegativos y sus perfiles de resistencia es fundamental para el diseño de protocolos terapéuticos optimizados que reduzcan la morbimortalidad institucional. Finalmente, el estudio destaca la necesidad de implementar intervenciones que acorten la estancia hospitalaria y minimicen los costos asociados a esta patología en el sistema de salud costarricense.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

El marco teórico tiene como fin sustentar conceptualmente el estudio. La creciente incidencia en infecciones respiratorias hospitalarias en territorio nacional causadas por bacterias multirresistentes representa un desafío para los sistemas de salud, estas limitan la eficacia de los tratamientos antibióticos utilizados con regularidad y aumenta la morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios. En este contexto, las terapias adyuvantes no antibióticas han surgido como estrategias complementarias que buscan potenciar la respuesta terapéutica, reducir la resistencia bacteriana y mejorar los resultados clínicos.

Este capítulo se centra en revisar conceptos fundamentales relacionados con las infecciones respiratorias, la resistencia antibiótica, mecanismos de acción, eficacias de las terapias adyuvantes no antibióticas, así como esquemas combinados utilizados en la práctica. Se mencionan los antecedentes y estudios desarrollados tanto en Costa Rica como en países con sistemas de salud más avanzados.

Con este marco teórico, no solo se busca proporcionar un marco conceptual, sino que también fundamenta la relevancia del estudio.

2.1 Definición de infecciones respiratorias hospitalarias y clasificación

Las infecciones respiratorias constituyen un grupo heterogéneo de patologías que afectan distintas estructuras del sistema respiratorio, desde las vías aéreas superiores hasta el parénquima pulmonar. Su elevada prevalencia, especialmente en población pediátrica, así como su impacto en la morbilidad y en la demanda de servicios de salud, las posiciona como un problema prioritario a nivel clínico y epidemiológico⁴⁰.

Desde una perspectiva general, la infección se define como el proceso mediante el cual un microorganismo se multiplica en los tejidos del huésped, generando una respuesta biológica que se manifiesta a través de signos y síntomas derivados del daño causado por el agente infeccioso. En este proceso intervienen múltiples factores relacionados tanto con el microorganismo, como su virulencia y capacidad de invasión, como con el huésped, incluyendo su estado inmunológico y condiciones predisponentes⁴¹.

En este contexto, la clasificación de las infecciones respiratorias permite comprender mejor sus características etiológicas, manifestaciones clínicas y posibles complicaciones, facilitando un abordaje diagnóstico y terapéutico más preciso. Las infecciones respiratorias abarcan diversas patologías y constituyen una de las afecciones más comunes del ser humano, con especial impacto en los menores de 5 años, en quienes representan entre el 30 y el 50% de las consultas médicas⁴².

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) pueden clasificarse principalmente según la localización anatómica del proceso infeccioso. De acuerdo con el Manual de Enfermedades Respiratorias Agudas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), estas infecciones se dividen en infecciones respiratorias superiores e infecciones respiratorias inferiores, dependiendo de las estructuras del tracto respiratorio comprometidas.

Las infecciones respiratorias superiores comprenden aquellas que afectan estructuras anatómicas localizadas desde la nariz hasta la laringe. Dentro de este grupo se incluyen patologías como el resfriado común, la rinofaringitis, la faringitis, la amigdalitis, la sinusitis y la otitis media. Estas infecciones suelen presentarse con mayor frecuencia en la población pediátrica y, en la mayoría de los casos, presentan una evolución clínica favorable, aunque pueden generar complicaciones cuando no se manejan adecuadamente.

Por otra parte, las infecciones respiratorias inferiores corresponden a aquellas que comprometen estructuras situadas desde la tráquea hasta el parénquima pulmonar. Entre las principales entidades que forman parte de este grupo se encuentran la bronquitis, la bronquiolitis y la neumonía. Este tipo de infecciones suele asociarse con una mayor gravedad clínica, debido a su impacto directo sobre el intercambio gaseoso y la función respiratoria, lo que incrementa el riesgo de hospitalización y complicaciones, especialmente en poblaciones vulnerables como niños pequeños, adultos mayores y pacientes con enfermedades crónicas⁴³.

2.2 Historias de las Infecciones Respiratorias Hospitalarias

Se menciona a las infecciones respiratorias como la principal causa de consulta en la práctica médica en atención primaria, también motivo de morbilidad y mortalidad en el

paciente hospitalizado. Según estudio, representa el 10% de los enfermos atendidos en los Servicios de Urgencias Hospitalarios⁴⁴.

En Costa Rica se realizó un estudio en 1985, ya que consideraban las infecciones respiratorias como uno de los principales problemas de salud. El estudio indica que la mortalidad en Centroamérica es de 13,6%, mayor que en cualquier otra parte del mundo. Comparado con Norteamérica, la tasa de mortalidad por infecciones respiratorias en Centroamérica era de 10 a 15 veces mayor.

El estudio incluía a todos los niños menores de un año vecinos de San José ingresados al Hospital Nacional de Niños de Costa Rica del 10 de noviembre al 15 de diciembre de 1983, con diagnóstico de infección respiratoria. Y el estudio reveló que el grupo de lactantes más pequeño fue el más afectado, 50% eran menores de 3 meses, 28% tenían entre 3 a 5 meses. Dentro de los diagnósticos egresados fueron bronquiolitis, neumonía, laringotraqueobronquitis e Insuficiencia respiratoria⁴⁵.

De acuerdo con el Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales, las infecciones respiratorias agudas del tracto inferior y la neumonía causan más de cuatro millones de muertes anuales, mientras que las enfermedades respiratorias crónicas, como el asma, la enfermedad pulmonar crónica (EPOC) y la bronquitis, afectan a millones de personas cada año.

El SARS CoV-2 se transmite principalmente a través de la vía aérea. La medida del tiempo de exposición hasta la presentación de la sintomatología es de 5 días. Según el Instituto Nacional del Cáncer, el COVID es un virus que causa una enfermedad respiratoria llamada enfermedad por coronavirus de 2019. Es un virus de la gran familia de los coronavirus, infectan a seres humanos y algunos animales. La infección se identificó por primera vez en el 2019. Este virus se transmite de una persona a otra en las gotitas que se dispersen cuando la persona infectada tose, estornuda o habla.

El periodo de incubación oscila entre cuatro a 5 días. La severidad clínica se divide en 5 grupos particulares:

1. Asintomática: sin clínica aparente ni cambios imagenológicos, pero sí da positivo en la PCR.
2. Leve: síntomas confinados al tracto respiratorio superior, se refiere a fiebre malestar general y tos.
3. Moderada: se refiere a pacientes con signos de neumonía, cambios imagenológicos y PCR positivo.
4. Severa: disnea y frecuencia respiratoria mayor igual a 30 respiraciones por minuto. En reposo, presentan saturación de oxígeno menor al 93%. Las lesiones progresan 50% en un lapso de 24 a 48 horas.
5. Crítica: progresión rápida de la enfermedad acompañado de: fallo respiratorio, necesidad de ventilación mecánica, shock o fallo multiorgánico⁴⁶.

Según la Organización Mundial de la Salud algunos factores de progresión severa, de pacientes con COVID son:

- Enfermedad cardiovascular: menciona que es la causa principal de defunción en todo el mundo, son un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos. Entre los que se incluyen: cardiopatía que es una enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco, enfermedades cerebrovasculares que son enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro, arteriopatía se refiere a la enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan los brazos y las piernas, cardiopatía reumática son lesiones del músculo cardíaco y de las válvulas cardíacas, cardiopatías congénitas que son defectos congénitos que afectan el desarrollo y el funcionamiento normal del corazón. Trombosis venosas que son coágulos de sangre en las venas de las piernas⁴⁷.
- Diabetes: El número de personas con diabetes pasó de 200 millones en 1990 a 830 millones en 2022. Esta es una enfermedad crónica que se presenta cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o cuando el organismo no logra utilizar eficientemente la insulina que produce. Un efecto común es que no controla la hiperglucemia, con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas del organismo, sobre todo los nervios y los vasos sanguíneos. La diabetes provoca ceguera, insuficiencia renal,

infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y la posible amputación de miembros inferiores⁴⁸.

- **Hipertensión:** Es cuando una persona presenta presión de la sangre demasiado alta (140/90 mmHg o más). Es un problema frecuente que puede ser grave si no se trata. Muchas personas con esta enfermedad pueden no presentar síntomas, se dan cuenta en el momento que se toma la tensión arterial. El riesgo puede aumentar cuando se tiene edad avanzada, problemas genéticos, sobrepeso, falta de actividad física, con consumo excesivo de alcohol. La mayoría de las personas con hipertensión no presentan síntomas, sin embargo, en muchas ocasiones puede causar dolor de cabeza, visión borrosa, dolor en el pecho, entre otros. Las personas que tienen la tensión arterial más alta presentan síntomas como dolor intenso de cabeza, mareos, náuseas, dificultad para respirar, ansiedad entre otros⁴⁹.
- **Enfermedad pulmonar crónica:** Es una enfermedad pulmonar común que reduce el flujo de aire y causa problemas respiratorios, en las personas con EPOC, la mucosidad puede dañar u obstruir los pulmones. Las causas más comunes son el tabaquismo y la contaminación del aire. Los síntomas más comunes son la dificultad para respirar, la tos crónica y sensación de cansancio⁵⁰.
- **Cáncer:** Se refiere a un término amplio utilizado para aludir a un conjunto de enfermedades que se pueden originar en cualquier órgano, esto ocurre cuando una célula se daña y crece de forma descontrolada, sobrepasa límites habituales en varias partes del cuerpo y se propagan a otros órganos. Es la segunda causa de muerte en el mundo. Los tipos de cáncer más comunes son: pulmonar, prostático, estomacal, hepático, mamario, colorrectal, pulmonar, cervical y tiroideo. La morbilidad por cáncer sigue aumentando en todo el mundo y esto genera una enorme tensión física, emocional y financiera para las familias⁵¹.
- **Obesidad:** Es una afección que se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa. La obesidad es una enfermedad compleja que se define por una acumulación excesiva que puede ser perjudicial para la salud. Puede afectar la salud ósea y la reproducción y aumenta el riesgo de que aparezcan determinados tipos de cáncer. Influyen aspectos

de la calidad de vida como el sueño o el movimiento. El diagnóstico de obesidad se efectúa midiendo el peso y la estatura de las personas y calculando el índice de masa corporal. El sobrepeso es consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico, esto quiere decir, que existe un desequilibrio entre lo que se alimenta y la actividad física que realiza. En la mayoría de los casos es una enfermedad multifactorial que se debe a un entorno obesogénico, asociado a factores psicosociales y variantes genéticas. Los riesgos son cada vez peores, entre ellos diabetes de tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, no son sólo consecuencias físicas, las consecuencias económicas de la epidemia de obesidad también son importantes, se estima que los costos de escala mundial alcanzarán los 3 billones de dólares anuales para 2031 cifra superior de 18 billones para el 2060⁵².

- **Tabaquismo:** Es una adicción a la nicotina que es la principal causa evitable de enfermedad, invalidez y muerte prematura en el mundo. Enfermedad con dependencia física, psicológica y social. El tabaquismo es una enfermedad adictiva causada por la dependencia, el único que afecta al sistema nervioso central. La OMS señala como la primera causa evitable de enfermedad. Así mismo, el tabaco es mortífero para los no fumadores, la exposición al humo ajeno también tiene relación con los resultados de salud adversos y provoca anualmente 1.2 millones de defunciones. Los sistemas electrónicos de administración de nicotina y los sistemas electrónicos sin nicotina, no contienen tabaco, sin embargo, son inseguros⁵³.

2.3 Infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes

Las infecciones respiratorias hospitalarias causados por microorganismos multirresistentes representan uno de los escenarios clínicos de mayor complejidad en el entorno sanitario contemporáneo. Su carácter nosocomial las distingue de las infecciones adquiridas en la comunidad no sólo por el perfil de los patógenos involucrados, sino por el contexto en que se desarrollan: afectan a pacientes cuya condición de base los hace especialmente vulnerables, ocurre en un entorno donde la presión selectiva de los antibióticos es constante y se producen en las instituciones que, paradójicamente, concentran tanto los

recursos terapéuticos más avanzados como los reservorios más persistentes de gérmenes resistentes. Esta combinación de factores convierte a las infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes en un problema que no puede abordarse exclusivamente desde la perspectiva del agente infeccioso, sino que exige una comprensión integral que abarque desde su clasificación y presentación clínica hasta los criterios que rigen su diagnóstico, tratamiento y resolución.

La presente sección examina las infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes a los largo de cinco dimensiones articuladas de manera progresiva. En primer lugar, se estableció una clasificación que permite diferenciar estas infecciones según su localización anatómica en el tracto respiratorio y según su etiología, distinguiendo entre infecciones bacterianas, virales, parasitarias y fúngicas, así como entre cuadros de origen específico e inespecífico. En segundo lugar, se describen las manifestaciones clínicas que caracterizan el espectro de presentación de estas infecciones, desde los casos asintomáticos hasta los cuadros de neumonía grave con compromiso sistémico que requieren manejo en unidades de cuidado intensivo. En tercer lugar, se analizan los métodos diagnósticos disponibles, con atención a las limitaciones inherentes a las técnicas convencionales de aislamiento y detección antigénica en el contexto hospitalario. En cuarto lugar, se revisan las estrategias de tratamiento aplicables a los distintos cuadros clínicos.

Finalmente, se presentan los criterios de alta hospitalaria que permiten establecer de manera objetiva el momento en el que el paciente ha alcanzado la estabilidad clínica suficiente para continuar su recuperación fuera del entorno institucional.

2.3.1 Clasificación

Según donde se localice la infección puede ser alta, que afectan al tracto respiratorio superior y las bajas, afectan el tracto respiratorio inferior³.

Según la etiología se pueden hacer dos clasificaciones:

- a) Infecciones bacterianas, virales, parasitarias y fúngicas.

- b) Infecciones específicas, aquellas infecciones que son causadas por un agente en particular, como la tos ferina, la tuberculosis, entre otras.

2.3.2 Manifestaciones clínicas

Las infecciones respiratorias hospitalarias multi resistentes no se presentan de manera uniforme en todos los pacientes, sino que exhibe un aspecto clínico amplio cuya expresión depende de factores como el tipo de patógeno involucrado, la carga infecciosa, el estado inmunológico del huésped y las condiciones subyacentes que motivaron la hospitalización. Esta variabilidad en la presentación tiene implicaciones directas sobre la oportunidad del diagnóstico y la intensidad de la respuesta terapéutica requerida.

En el siguiente apartado se explican:

- Infección asintomática, son personas sin síntomas clínicos y radiológicamente sin ninguna anormalidad en tórax.
- Infección aguda del tracto respiratorio superior: Se manifiesta con tos, dolor faríngeo, fiebre, obstrucción nasal, fatiga, dolor de cabeza, mialgia o malestar general.
- Neumonía leve: puede haber o no fiebre y algunos otros síntomas respiratorios, datos de neumonía no grave.
- Neumonía grave: el paciente presenta alguna de las siguientes manifestaciones: aumento de la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, alguna manifestación de hipoxia severa como alteración del estado de conciencia, rechazo de alimentos o signos de deshidratación.
- Niños en estado grave: pacientes que requieren monitoreo de UCI por presentar insuficiencia respiratoria, requieren ventilación mecánica, choque o falla multiorgánica³.

2.3.3 Diagnóstico

Las diferentes técnicas rápidas de detección antigénica, la inmunofluorescencia ha mostrado una mayor sensibilidad, sin embargo es una técnica que generalmente no puede realizarse las 24 h del día 4,5. Los enzimoimmunoanálisis en fase sólida se han constituido como los métodos de elección en la detección antigénica rápida y cualitativa frente a este virus

La nueva generación de enzimoimmunoanálisis la constituyen los métodos de inmunocromatografía que facilitan, por su sencillez, menor número de reactivos y menor cantidad de desechos biológicos, la realización de un gran número de pruebas⁵⁴.

2.3.4 Tratamiento

En pacientes con bronquiolitis se utiliza oxigenoterapia, hidratación y nutrición, mediante tomas pequeñas y fraccionadas. La alimentación por boca está contraindicada cuando es moderada/grave. No se usan tiendas de humedad que pueden causar broncoespasmo y dificulta la valoración clínica^{3,55}.

En pacientes con laringitis, se debe asegurar una hidratación correcta y el tratamiento que permite disminuir el edema de la mucosa consiste en: dexametasona en una dosis única y oral, budesónida nebulizadas en laringitis moderadas y adrenalina nebulizada en laringitis grave⁵⁶.

Debe ser enfocado en la estabilización, restableciendo una adecuada perfusión tisular y la corrección de los trastornos circulatorios, respiratorios y metabólicos. Es prioridad iniciar el tratamiento antimicrobiano de un paciente con diagnóstico de sepsis, ya que se estima que por cada hora en situación de shock, se duplica la mortalidad para el paciente.

Se debe iniciar observando el estado clínico y monitorizar el nivel de consciencia, llenado capilar, temperatura cutánea, frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno. Las guías recomiendan:

- 1) Obtener acceso venoso o intraóseo en los primeros 5 minutos.

- 2) Inicio de fluidoterapia en los primeros 15 minutos.
- 3) Inicio de antibioterapia empírica en los primeros 60 minutos.
- 4) Realizar hemocultivo si no retrasa el inicio de la administración de antibiótico.
- 5) Uso de fármacos inotrópicos, por vía central o periférica en los primeros 60 minutos.
- 6) Valorar intubación endotraqueal en función de la situación respiratoria y hemodinámica y el nivel de consciencia⁵⁷.

Una vez que se recupera el paciente de una perfusión tisular, el oxígeno suplementario debe reducirse para evitar efectos adversos asociados a una hiperoxia mantenida³.

2.3.5 Criterio de alta hospitalaria

Para que un paciente pueda recibir alta luego de una infección hospitalaria debe cumplir con los siguientes criterios⁵⁸:

1. La disnea del paciente le permite comer y dormir sin despertar es recurrentes.
2. Estabilidad clínica - gasométrica - oximetría durante 12-24 horas.
3. Buen uso de la medicación y del resto de las medidas terapéuticas.
4. Garantía de la continuidad asistencial.

2.4 Situación en América y Costa Rica

La situación en América latina parece ser muy similar a Costa Rica. En América latina, las infecciones respiratorias hospitalarias representan una carga significativa para los sistemas de salud. Un estudio realizado en hospitales de América latina reveló que la neumonía intrahospitalaria es la segunda infección nosocomial en frecuencia y la más frecuente en cuidados intensivos (UCI)⁵⁷.

En Costa Rica, los datos son limitados, pero se han reportado brotes de infecciones por bacterias multi resistentes, asociados a productos intravenosos contaminados, lo que resalta la vulnerabilidad del sistema de salud ante dichas infecciones.

Existe una relación entre las condiciones climáticas, la contaminación del aire y las enfermedades respiratorias, esto representa un reto en la salud pública particularmente en los países como Costa Rica. Identificar las condiciones respiratorias como una variedad que afecta a las vías respiratorias, daña los pulmones, enfermedades pulmonares infecciones respiratorias como neumonía y bronquitis/ estas enfermedades pueden ser crónicas y tener un impacto global en la salud⁵⁹.

La variación climática en Costa Rica refleja un significativo impacto en las enfermedades respiratorias, debido a la cantidad de climas e índices de contaminación. Costa Rica presenta microclimas basados en su altitud, la ubicación geográfica, la precipitación y los patrones de temperatura afectan directamente la salud respiratoria de la población costarricense, incrementando enfermedades crónicas como lo es el asma. Emmanuelle se centró en cuantificar la asociación no lineal y rezagada, entre factores ambientales y la salud respiratoria en Costa Rica.

Se estudiaron variables de exposición como lo son las variables climáticas (temperatura, precipitación y humedad relativa) y contaminación del aire. Analizaron las 7 regiones climáticas oficiales de Costa Rica, así como sus subregiones para capturar la heterogeneidad espacial del impacto. La principal fortaleza del estudio radica en su rigurosa aproximación metodológica para alcanzar espacio temporal y sus ceros estructurales.

El estudio encontró que el modelo que mejor describe la incidencia variaba según la región y el objetivo del análisis. La investigación confirmó de manera robusta la influencia moduladora y compleja que los factores climáticos y la contaminación del aire ejercen sobre la salud respiratoria en Costa Rica. Los modelos mostraron estabilidad y precisión en los pronósticos, lo que le otorga un alto valor predictivo⁶⁰.

2.5 Bases fisiopatológicas avanzadas de la infección respiratoria hospitalaria

Para comprender por qué las infecciones respiratorias hospitalarias representan un desafío clínico de naturaleza distinta a las infecciones adquiridas en la comunidad, resulta indispensable examinar los mecanismos biológicos que subyacen a su desarrollo, progresión y resistencia al tratamiento. La fisiopatología de estas infecciones no se limita al daño localizado en el tracto respiratorio: involucra una cascada sistemática de respuestas inflamatorias, alteraciones hemodinámicas, disfunción multiorgánica y perturbaciones del ecosistema microbiano pulmonar que, en conjunto, determinan la severidad del cuadro clínico y condicionan la respuesta a las intervenciones terapéutica.

La presente sección se organiza en torno a tres ejes complementarios. El primero establece el marco conceptual de la fisiopatología como disciplina y lo articula con el contexto específico de la hospitalización, entendida no sólo como un entorno de atención sino como un espacio de interacción entre el paciente, los recursos institucionales y los agentes patógenos propios del entorno sanitario. El segundo examina en detalle los mecanismos fisiopatológicos de la infección respiratoria hospitalaria, desde el impacto inicial sobre la función de la vida aérea y el intercambio gaseoso hasta las consecuencias sistemáticas que se manifiestan en el sistema nervioso central, el aparato cardiovascular, el riñón y el tracto gastrointestinal. En el tercer eje se introduce la dimensión del microambiente pulmonar y la disbiosis, abordando cómo las alteraciones en la composición del microbioma respiratorio no constituyen simplemente una consecuencia pasiva de la infección, sino un factor activo que modula la susceptibilidad del huésped, la virulencia de los patógenos y la respuesta a los tratamientos instaurados.

La integración de estos tres ejes de análisis proporciona el sustento biológico necesario para interpretar, en la sección posterior, por qué ciertas terapias ayudantes no antibióticas orientadas a modular la respuesta inflamatoria o restaurar el equilibrio microbiano han ganado relevancia en el manejo de estas infecciones.

2.5.1 Definición

Fisiopatología se refiere al estudio del funcionamiento del organismo o de alguna de sus partes durante el proceso de enfermedad. La palabra deriva de las raíces griegas physus (naturaleza), pathos (enfermedad) y logos (tratado), estudio de las causas de las enfermedades. Proceso de conocer cómo una enfermedad altera los mecanismos de funcionamiento normal del cuerpo⁶¹.

La hospitalización es el servicio de interacción entre el paciente y el hospital, donde existe un intercambio de todo tipo de recursos (tecnológicos, humanos, materiales y ambientales). También implica la necesidad de una coordinación de los procesos en un orden lógico para poder llegar a conseguir un resultado ideal.

2.5.2 Fisiopatología

La principal función de la vía aérea es conducir el aire hacia los alvéolos para que ocurra el intercambio gaseoso. Por los patógenos, entre ellos los virus, esta función se ve amenazada. El impacto de las infecciones respiratorias virales depende de la habilidad del huésped para desarrollar una respuesta adecuada que permita eliminar el virus y mantener la vía aérea íntegra. La mayoría de los individuos que se exponen a virus no desarrollan una enfermedad, los factores que determinan el resultado clínico después de haber estado expuesto a un virus son los agentes, el huésped y el ambiente. El virus puede influir según el tipo, virulencia y cantidad de inóculo, el huésped según edad, susceptibilidad genética y estado inmunológico⁶².

El sitio de infección varía según la edad, en los menores lactantes puede ser originada por una bacteriemia primaria, en los niños mayores de edad por ser por una infección en el tracto respiratorio. La sepsis y el shock séptico se desarrollan como consecuencias de procesos proinflamatorios por citocinas, que juegan un papel importante, son mediadores, crean una enorme cascada de mediadores que posteriormente estimulan la producción del factor de necrosis tumoral⁶¹.

El más importante entre los efectos de la sepsis en el sistema nerviosos central y periférico, es la encefalopatía y la polineuropatía, las causas incluyen alteración de la barrera hematoencefálica, hemorragia cerebral, micro infartos, encefalopatía hipoxico-isquemica, abscesos cerebrales, meningitis, entre otras⁶³.

En el sistema respiratorio, los alvéolos se dañan debido a las endotoxinas circulantes, el líquido del edema proteico se acumula en los alvéolos y lesionan las células epiteliales de tipo I, ocasionando un choque pulmonar, se produce un desajuste entre la ventilación y la perfusión⁶³.

En el sistema cardiovascular, el miocardio se deprime en el shock séptico, ocasionado por la depresión de citocinas como el TNF y la IL. Los ventrículos se dilatan y la fracción de eyección desciende, el resultado es una hipoperfusión en los tejidos periféricos y se sobre produce ácido láctico⁶³.

En los riñones, el óxido nítrico altera la distribución sanguínea en la médula y la corteza renal. Por el efecto del óxido nítrico y las citocinas en la función de los túbulos renales requieren mucha energía que luego se deteriora por la disminución de producción de ATP. La hipotensión aumenta la liberación de endotelina, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y provoca la retención de sodio y agua creando el escenario perfecto para la insuficiencia renal⁶³.

El sistema gastrointestinal es afectado por la hipoperfusión y puede aumentar la permeabilidad intestinal, translocación bacteriana, úlceras por estrés y coagulopatía. El hígado puede provocar infartos e ictericia colestásica⁶³.

2.5.3 Microambiente y disbiosis pulmonar

El microbioma humano, se define como la comunidad microbiana que se encuentra en un hábitat específico en el cuerpo humano, incluyendo el entorno en el que se encuentran, sus características genéticas e interacciones con el hospedero⁶⁰.

El microbioma, con sus funciones dentro del organismo humano, a nivel local y sistémico es considerado fundamental para la vida. Las diferencias en su composición ejercen una influencia contrastada en los estados de salud y enfermedad, el desequilibrio en la composición del microbioma se denomina disbiosis.

El impacto de la disbiosis es mucho más que enfermedades infecciosas, los desequilibrios del microbioma están también relacionados con enfermedades no transmisibles, se ha identificado la asociación de distintas alteraciones en el microbioma con determinadas condiciones clínicas y con el desarrollo de distintas enfermedades, tan distintas entre sí como la diabetes y el cáncer⁶⁰.

2.6 Bacterias

Una bacteria es un microorganismo unicelular procariota perteneciente al dominio Bacteria. Estos organismos microscópicos tienen una amplia variedad de formas y tamaños y se encuentran en casi todos los ambientes de la Tierra. Las bacterias pueden ser benéficas, formando parte de la microbiota normal del cuerpo humano, o patógenas, causando enfermedades infecciosas. Comprender sus características, tipos y comportamiento es esencial en la medicina para el diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones bacterianas⁶⁴.

2.6.1 Características de las bacterias

Naturaleza Primitiva y Abundancia: Las bacterias son consideradas los seres vivos más primitivos y abundantes del planeta Tierra. Son descendientes directos de las primeras formas de vida que surgieron hace unos 3.800 millones de años.

Tamaño Microscópico: Son extremadamente pequeñas, con un rango de tamaño que oscila generalmente entre 0,2 y 10 micras (la millonésima parte de un metro). Esto las hace unas 50 veces más pequeñas que un cabello humano, siendo visibles únicamente con un microscopio.

Hábito y Adaptación: Están adaptadas a prácticamente todos los hábitats y condiciones, incluyendo ambientes extremos como los géiseres.

Reproducción Asexual: Su mecanismo de reproducción es muy veloz y se lleva a cabo mediante fisión binaria. En condiciones favorables, una bacteria puede replicarse en un lapso de 15 a 30 minutos.

Taxonomía: Aunque antiguamente el término agrupaba a todos los organismos procariotas, la taxonomía moderna divide a los procariotas en dos dominios: el dominio Bacteria y el dominio *Archaea*. Históricamente, se agrupaban en el reino Monera junto con las arqueas⁶⁴.

2.6.2 Clasificación de Bacterias

Tipos Según Morfología, Pared y Metabolismo

La clasificación bacteriana se realiza utilizando varias características para agruparlas:

Según la Forma (Morfología):

- Cocos: De forma esférica (ej. *Staphylococcus aureus*).
- Bacilos: Tienen forma de bastón (ej. *Escherichia coli*).
- Espiroquetas: De forma helicoidal o espiral (ej. *Treponema pallidum*, el agente causal de la sífilis).
- Vibriones: Poseen una forma curvada, similar a una coma (ej. *Vibrio cholerae*, responsable del cólera).

Según la Pared Celular (Tinción de Gram):

- Grampositivas: Tienen una pared de peptidoglicano gruesa, lo que hace que se tiñan de azul o violeta en la tinción de Gram (ej. *Clostridium tetani*).
- Gramnegativas: Poseen una membrana externa que a menudo les confiere mayor resistencia a ciertos antibióticos. Se tiñen de rojo o rosa en la prueba de Gram (ej. *Salmonella*).

Según el Metabolismo (Requisitos de Oxígeno):

- Aerobias: Necesitan oxígeno para poder crecer (ej. *Mycobacterium tuberculosis*).
- Anaerobias: Crecen en ambientes donde el oxígeno está ausente (ej. *Clostridium botulinum*).
- Facultativas: Son versátiles, ya que pueden sobrevivir tanto en presencia como en ausencia de oxígeno (ej. *Escherichia coli*)⁶⁴.

2.6.3 Patologías Comunes Causadas por Bacterias

Las enfermedades bacterianas son capaces de afectar numerosos sistemas corporales. Algunos ejemplos comunes incluyen:

- Sistema Respiratorio: Neumonía (*Streptococcus pneumoniae*).
- Sistema Gastrointestinal: Salmonelosis (*Salmonella*).
- Sistema Urinario: Infecciones urinarias (frecuentemente por *Escherichia coli*).
- Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS): Gonorrea (*Neisseria gonorrhoeae*).
- Piel: Abscesos (*Staphylococcus aureus*)⁶⁴.

2.6.4 Diagnóstico:

Los métodos diagnósticos clave son:

- Cultivo Bacteriano: Permite aislar e identificar la bacteria a partir de muestras de fluidos corporales como sangre, orina o heces.
- Tinción de Gram: Una herramienta rápida para clasificar las bacterias como Grampositivas o Gramnegativas.
- Pruebas Moleculares: Como la PCR, que detectan el material genético específico de la bacteria.
- Pruebas de Sensibilidad: Determinan si la bacteria es resistente o sensible a antibióticos específicos, guiando la elección del fármaco⁶⁴.

2.6.5 Tipos de Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana puede clasificarse en dos categorías principales según su origen genético y manifestación:

1. Resistencia Natural (o Intrínseca): Esta es una propiedad innata de la bacteria, inherente a una especie en particular. Surge de manera natural, incluso en ausencia de presión de selección antimicrobiana.

2. Resistencia Adquirida (o Extrínseca): Implica un cambio en la composición genética de la bacteria. Esta es la forma que se asocia a los principales mecanismos moleculares de defensa que limitan la acción de los antibióticos⁶⁵.

2.6.6 Procesos Intercambio de Información de la bacteria asociados a la resistencia

A nivel genético, existen diversos procesos que permiten el intercambio de información entre bacterias, facilitando la diseminación de los genes asociados a la resistencia. Estos mecanismos de transferencia horizontal son clave para la rápida evolución de la resistencia:

1. Conjugación:

- Es el intercambio de material genético que requiere el contacto físico directo entre dos bacterias.
- Es un proceso eficiente para transferir plásmidos que contienen genes de resistencia.

2. Transformación:

- Consiste en la incorporación de ácido desoxirribonucleico (ADN) libre que se encuentra en el medio ambiente.
- Este ADN libre generalmente proviene de la lisis (ruptura) de otras bacterias.

3. Transducción:

- Implica la transferencia de ADN, ya sea cromosómico o plasmídico, de una bacteria a otra, utilizando como vehículo un bacteriófago (un virus que infecta bacterias) ⁶⁶.

2.6.7 Mecanismos de resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana se define como la capacidad de una bacteria para permanecer inmune ante los efectos de un antibiótico, ya sean estos bactericidas (que producen la muerte) o bacteriostáticos (que inhiben el crecimiento).

Los mecanismos por los cuales ocurre la resistencia adquirida operan a nivel de la célula bacteriana, evitando que el antibiótico alcance su objetivo o neutralizando su efecto. Estos procesos incluyen:

1. Expulsión del Antibiótico por Sistemas de Eflujo:

- Consiste en la expulsión activa del fármaco fuera de la célula.
- Este mecanismo limita la concentración intracelular del antibiótico, reduciendo su capacidad para actuar sobre su diana.

2. Neutralización del Agente Antibacteriano mediante Enzimas:

- La bacteria produce enzimas capaces de inactivar el fármaco antes de que pueda ejercer su acción.
- Un ejemplo clásico de este mecanismo son las betalactamasas, que hidrolizan el anillo betalactámico de antibióticos como las penicilinas y cefalosporinas.
- Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son un ejemplo de enzimas que confieren resistencia fenotípica a penicilinas y cefalosporinas, habiendo sido registradas por primera vez en *Escherichia coli* en 1964.

3. Alteración o Modificación del Sitio de Unión (Diana):

- La bacteria modifica la estructura molecular del sitio donde el antibiótico debería unirse.

- Esta modificación provoca una pérdida de afinidad por el fármaco y, consecuentemente, anula la acción del antibiótico.
- Un ejemplo documentado es la resistencia a la ceftarolina en cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), asociada a cambios aminoacídicos en la proteína PBP-2a⁶⁵.

2.6.8 Clasificación según Niveles de Resistencia

Cuando una bacteria presenta simultáneamente varios mecanismos de resistencia, se utilizan términos específicos para clasificar la gravedad de la resistencia:

- Multirresistente (MDR): Resistencia a 3 o más familias de antibióticos de elección.
- Resistencia Extrema (XDR): Resistencia a la mayoría de las familias, dejando a la bacteria sensible a un máximo de dos ATB considerados útiles para el tratamiento.
- Panresistente (PDR): Resistencia a la totalidad de los antibióticos o familias de antibióticos utilizados habitualmente para tratar infecciones producidas por el microorganismo⁶⁵.

2.6.9 Grupo SKAPE

El grupo ESKAPE es una designación crucial propuesta por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para clasificar a un conjunto de seis bacterias. Estas bacterias se caracterizan por causar infecciones graves que amenazan la vida humana y por exhibir mecanismos de resistencia a los antibióticos más utilizados que están muy desarrollados evolutivamente.

La importancia de este grupo radica en su impacto directo en la salud pública, especialmente en el ámbito hospitalario. Se estima que las bacterias ESKAPE son responsables de un porcentaje sustancial, incluso hasta dos terceras partes, de las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) en el hospital moderno.

El acrónimo ESKAPE se construye a partir de las iniciales de estos seis patógenos de alta prioridad:

- *E. Enterococcus faecium*: Principalmente preocupante debido a las cepas resistentes a la vancomicina (VRE). Este patógeno nosocomial se asocia con infecciones del tracto urinario, infecciones de heridas y bacteriemia, a menudo relacionadas con catéteres y procedimientos quirúrgicos.
- *S. Staphylococcus aureus*: Es una bacteria de la microbiota de la piel, pero sus aislamientos son frecuentemente responsables de IAAS graves, como bacteriemia y endocarditis. Específicamente, las cepas meticilinoresistentes (MRSA) presentan resistencia a los antibióticos betalactámicos.
- *K. Klebsiella pneumoniae*: Esta enterobacteria es señalada como una amenaza urgente. Causa infecciones respiratorias, urinarias y en el torrente sanguíneo, y las cepas aisladas en hospitales son comúnmente productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y resistentes a múltiples fármacos (MDR), incluyendo las carbapenemasas, pudiendo generar brotes hospitalarios.
- *A. Acinetobacter baumannii*: Reconocido como un patógeno de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), provocando neumonías y bacteriemias asociadas al uso de catéteres. Actualmente, la mayoría de los aislamientos presentan multirresistencia (MDR), incluso a los carbapenémicos.
- *P. Pseudomonas aeruginosa*: Considerado un oportunista nosocomial que puede ocasionar neumonía, bacteriemia, infecciones de heridas quirúrgicas e infecciones del tracto urinario. Se observa un aumento en el número de infecciones causadas por esta bacteria, siendo la mayoría MDR.
- *E. Enterobacter cloacae*: Un bacilo asociado a infecciones del tracto urinario y bacteriemias, especialmente en pacientes hospitalizados e inmunocomprometidos. Las

enterobacterias, en general, presentan resistencia natural a varios antibióticos debido a su baja permeabilidad de membrana externa⁶⁷.

2.7 Antimicrobiano

Las moléculas antimicrobianas son sustancias que pueden ser producidas de forma natural por organismos vivos (como hongos o bacterias), o ser de origen semisintético o sintético, y tienen la capacidad de detener el crecimiento o inducir la muerte de bacterias, virus u hongos. Los antibióticos (ATB), en particular, constituyen un subgrupo de antimicrobianos que ejercen su acción específicamente sobre las bacterias.

Estos compuestos conforman un grupo diverso con compartimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos variados. Sin embargo, comparten la característica de ejercer una acción selectiva sobre alguna función o estructura bacteriana. Los antibióticos presentan una alta potencia biológica a bajas concentraciones, procurando una mínima toxicidad para las células humanas. El propósito de la terapia antibiótica es controlar y disminuir el número de microorganismos viables, colaborando así con el sistema inmunológico en su eliminación⁶⁵.

2.7.1 Historia Antimicrobianos

Aunque la medicina moderna define los agentes terapéuticos de forma estricta, el uso de sustancias naturales para combatir infecciones se remonta a la historia antigua. Se documenta que en Egipto, Grecia y China se utilizaba moho de pan o productos naturales como hierbas, aplicados tópicamente para tratar infecciones, práctica registrada, por ejemplo, por John Parkinson en su obra *Theatrum Botanicum* en 1640.

La definición formal de antibiótico se estableció en 1947 por S.A. Waksman, quien los describió como sustancias con la capacidad de destruir, impedir o ralentizar el crecimiento bacteriano⁶⁶.

2.7.2 La Era Moderna de los Antibióticos (1899-1948)

La transición a la era moderna, basada en agentes químicos y biológicos específicos, se puede trazar a partir de finales del siglo XIX:

1. Pioneros Químicos (1899-1909): El amanecer de la era moderna se ubica en 1899 con el descubrimiento de la pirocinasa por Rudolf Emmerich y Oscar Löw, siendo este el primer antimicrobiano empleado para tratar infecciones en humanos. Posteriormente, en 1909, Paul Ehrlich describió el salvarsán, el cual es reconocido como el primer antimicrobiano moderno e industrializado, utilizado específicamente para el tratamiento de la sífilis⁶⁶.

2. El Hito Fundamental (1928): El evento que formalmente marca el inicio de la era de los antibióticos fue el descubrimiento de la penicilina por Sir Alexander Fleming en 1928.

2.7.3 La "Era Dorada" y el Inicio de la Resistencia

Los veinte años posteriores al hallazgo de la penicilina se denominan la "era dorada", un periodo fértil durante el cual se identificaron numerosas familias de antibióticos.

Sin embargo, el triunfo contra las bacterias fue efímero, ya que la resistencia bacteriana se data prácticamente del mismo momento del descubrimiento de los antibióticos en 1928.

- Primeras Señales de Alarma: Ya en la década de 1940, la literatura médica documentaba la aparición de cepas de *Staphylococcus* resistentes a la penicilina.
- Aparición de Resistencia Clave: En 1962 se reportó el primer caso de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). Dos años más tarde, en 1964, se registraron por primera vez las Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en *Escherichia coli*.
- Ciclo de Uso y Resistencia: Incluso con la introducción de nuevos fármacos, como la vancomicina en 1972, la resistencia la siguió de cerca; para 1979, ya se habían descrito *Staphylococcus coagulasa* negativos resistentes.

El uso indiscriminado y el abuso de estos agentes impusieron una presión selectiva significativa sobre las bacterias. Esta presión condujo al surgimiento de cepas multirresistentes, con resistencia extendida (XDR) y pan resistentes (PDR), marcando el fin de la era dorada de los antibióticos⁶⁶.

2.7.4 La Era Post-antibiótica

Este ciclo de descubrimiento seguido de resistencia culminó en la declaración de la era post-antibiótica, la cual inició formalmente en 2013. Esta nueva era se caracteriza por la incapacidad de tratar infecciones comunes, debido a que se han vuelto intratables.

Es crucial recordar la advertencia temprana de Sir Alexander Fleming, quien señaló el peligro de que una dosis insuficiente de antibiótico podría exponer a los microbios al medicamento en cantidad no letal, resultando en el desarrollo de la resistencia⁶⁶.

En América Latina, el problema generado por el uso irracional de antibióticos ha ocasionado en los últimos 20 años, la resistencia de diferentes bacterias, convirtiéndolos en algunos de los patógenos hospitalarios más potentes y difíciles de tratar⁶⁸.

El problema ha dejado de ser una previsión de cara al futuro y se ha convertido en una realidad mundial, afecta a todos por igual. Este fenómeno es global y si no se toman medidas para evitarlas, dará paso a la era post-antibiótica⁶⁹.

2.7.5 Clasificación de los antibióticos

Los antibióticos se pueden clasificar atendiendo a distintos criterios:

1. Efecto Biológico:

- Bactericidas: Producen la muerte directa de la bacteria.
- Bacteriostáticos: Inhiben únicamente el crecimiento bacteriano.

2. Espectro de Acción:

- **Amplio Espectro:** Afectan a un rango extenso de bacterias, incluyendo tanto Gram positivas como Gram negativas.
- **Espectro Reducido:** Dirigen su acción a un grupo limitado de bacterias (solo Gram positivas o solo Gram negativas)⁶⁵.

2.7.6 Mecanismos de Acción de los Antibióticos

Los ATB ejercen su efecto específico al interferir con estructuras o funciones esenciales de la célula bacteriana. Se identifican cinco mecanismos principales de acción:

A. Inhibición de la Síntesis de la Pared Celular (Pared Bacteriana)

Este mecanismo se dirige a la estructura que proporciona integridad y soporte a la bacteria. Los principales grupos son:

1. **Betalactámicos (ATB más utilizados):** Constituyen una familia extensa y son generalmente bactericidas de amplio espectro. Su modo de acción consiste en la inhibición de la última fase de síntesis del peptidoglucano. Se unen a enzimas esenciales conocidas como Proteínas Ligadoras de Penicilina (PLP), bloqueando la síntesis de la pared. Adicionalmente, activan enzimas líticas (autolisinas) que contribuyen a la muerte bacteriana. Ejemplos clave incluyen Penicilinas, Cefalosporinas (clasificadas en 5 generaciones), Monobactames y Carbapenemes⁶⁵.

2. **Glicopéptidos (e.g., Vancomicina, Teicoplanina):** También inhiben la síntesis y el ensamblado final del peptidoglucano. Su efecto es bactericida, pero, además, estos antibióticos poseen múltiples mecanismos de acción, incluyendo el daño a los protoplastos bacterianos, alterando la permeabilidad de la membrana y la síntesis de RNA. Su uso suele estar restringido a infecciones graves en el ámbito hospitalario⁶⁵.

B. Acción sobre la Membrana Citoplasmática

Estos ATB causan la desestabilización y disrupción de la membrana, lo que conduce a una pérdida selectiva de la permeabilidad y la subsiguiente salida de electrolitos, alterando la homeostasis intracelular y causando la muerte de la bacteria.

- Las Polimixinas (como la Colistina) actúan como detergentes catiónicos. Otro ejemplo relevante es la Daptomicina.

C. Inhibición de la Síntesis de Ácidos Nucleicos (ADN/ARN)

Estos antibióticos interfieren con los procesos de transcripción y replicación del ADN, uniéndose a enzimas críticas (polimerasas, topoisomerasas o ADN girasas).

- Las Quinolonas (e.g., Ciprofloxacina) son bactericidas que inhiben las topoisomerasas, las enzimas responsables del superenrollamiento adecuado del ADN cromosómico, esencial para la división celular. Otros ATB de este grupo son la Rifampicina, los Nitroimidazoles y los Nitrofuranos.

D. Inhibición de la Síntesis Proteica

Esta acción es altamente selectiva debido a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y los eucariotas. Los antibióticos pueden actuar de diversas maneras, como bloqueando la translocación o impidiendo la unión del ARNt al ARNm.

- Aminoglucósidos (e.g., Gentamicina, Amikacina): Se unen de manera irreversible a la subunidad 30S del ribosoma, lo que resulta en la lectura errónea del código genético y el bloqueo proteico.
- Macrólidos (e.g., Eritromicina): Se unen reversiblemente a la subunidad 50S, bloqueando las reacciones de transpeptidación y translocación.
- Otros grupos que inhiben la síntesis proteica son las Tetraciclinas (subunidad 30S), las Estreptograminas, el Cloranfenicol y las Lincosamidas (unión a la subunidad 50S).

E. Acción sobre las Vías Metabólicas (Síntesis de Folatos)

Muchas bacterias deben sintetizar folatos (necesarios para la síntesis de purinas y ácidos nucleicos) porque no pueden obtener ácido fólico del medio externo. Las Sulfamidas actúan como antimetabolitos, compitiendo con el ácido paraaminobenzoico (PABA) por la enzima Dihidropteroato sintasa. La Trimetoprima inhibe la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana. La administración conjunta de Trimetoprima y Sulfametoxazol se utiliza frecuentemente, ya que produce un efecto sinérgico al bloquear dos pasos consecutivos en esta ruta metabólica crucial⁶⁵.

2.8 Consumo de antimicrobianos

Fundamentado en el estudio de Díaz-Madriz et al.⁷⁰, se establece que el uso de antibióticos, particularmente cuando no se realiza de manera optimizada, puede favorecer la permanencia y propagación de bacterias resistentes en el ámbito hospitalario, lo que subraya la necesidad de explorar alternativas terapéuticas complementarias. En consecuencia, esta investigación prioriza el análisis de terapias adyuvantes no antibióticas para el abordaje de infecciones respiratorias. Dado que actualmente se dispone de información precisa sobre los patrones de consumo de estos fármacos, resulta viable el diseño de esquemas adyuvantes dirigidos específicamente a neutralizar las resistencias bacterianas de mayor prevalencia en Costa Rica, optimizando así la respuesta clínica frente a las limitaciones de los tratamientos tradicionales.

2.9 Biofilms bacterianos en infecciones respiratorias hospitalarias

Entre los mecanismos que más han complejizado el manejo de las infecciones respiratorias hospitalarias en las últimas décadas, los biofilms bacterianos ocupan un lugar central tanto por su prevalencia como por las implicaciones clínicas y terapéuticas que conllevan. Su relevancia en el contexto de este trabajo radica que constituye uno de los principales sustratos biológicos a través de los cuales los patógenos multirresistentes logran persistir en el entorno hospitalario y evadir de manera sostenida los mecanismos de defensa del huésped y los efectos de los tratamientos antimicrobianos convencionales.

Comprender la naturaleza del biofilm no es un ejercicio teórico desvinculado de la práctica clínica, sino una condición necesaria para interpretar por qué ciertas infecciones respiratorias graves responden de manera insuficiente a esquemas antibióticos que en otras circunstancias resultarían eficaces, y por qué las terapias ayudantes no antibióticas orientadas a la disrupción de estas estructuras han ganado relevancia en la literatura científica reciente.

La presente sección aborda el fenómeno del biofilm bacteriano desde tres perspectivas complementarias. En primer lugar, su definición y composición, destacando características estructurales que lo distinguen del crecimiento bacteriano planctónico y que explican su capacidad de adaptación a entornos hostiles. En segundo lugar, se examina la relación entre la formación de biofilms y la tolerancia a la terapia antibiótica. En tercer lugar, se analizan los espectros moleculares del proceso de formación del biofilm, desde la adición inicial hasta la dispersión. La articulación de estas 3 dimensiones permite construir una comprensión integrada del biofilm como problema clínico, microbiológico y farmacológico.

2.9.1 Definición y composición del biofilm bacteriano

Son comunidades complejas y estructuradas de microorganismos, impregnados en una matriz extracelular de producción propia y pueden adherirse a una gran variedad de superficies inertes y tejidos vivos. Se puede producir no solo de forma extracelular sino también de forma intracelular en células vivas. Les permiten a las bacterias vivir en condiciones ambientales hostiles, mostrando alta tolerancia a antibióticos, a productos químicos o incluso resistencia a la fagocitosis. Los biofilms, debido a su resistencia y ser un reservorio de bacterias, son capaces de causar una gran variedad de problemas al ser humano. A nivel sanitarios, la infección bacteriana, a partir de los biofilms, es considerada una de las principales causas de enfermedad nosocomial en pacientes inmunocomprometidos, puede afectar cualquier sistema, ya sea auditivo, cardiovascular, digestivo, tegumentarios, reproductivo, respiratorio o urinario.

Estos suponen un verdadero desafío a nivel sanitario, debido a su estructura tridimensional, generan resistencia a antibióticos o frente al propio sistema inmune. Entre las

bacterias que forman biofilms sobre catéteres destaca *Staphylococcus epidermidis*, un patógeno que forma parte de la microbiotas normal de nuestra piel⁷¹.

2.9.2 Biofilms y tolerancia a la terapia antibiótica

La resistencia a los antibióticos es un problema sanitario, los biofilms favorecen la resistencia debido a múltiples aspectos.

Los antibióticos son los medicamentos que se utilizan para la prevención y tratamiento de forma eficaz de las infecciones bacterianas, sin embargo, la resistencia bacteriana hoy es un amenaza a nivel mundial representando un serio riesgo para la integridad de la salud humana. El resultado es que cada vez son más frecuentes las infecciones comunes que presentan resistencia y que tienen que gestionarse con tratamientos de última generación o darle al paciente múltiples tratamientos.

El biofilms facilita la resistencia debido a cualidades únicas, desde el punto de vista físico, la matriz del biofilm se caracteriza por ser un refugio para las células que lo componen, las protege y las mantienen unidas a las superficies. La matriz es fundamental para la tolerancia y persistencia, presenta composición de la matriz y propiedades físico-químicas del antibiótico.

Existen otros factores moleculares implicados en la generación de resistencia a los antibióticos que se ven favorecidos en los biofilms, como las mutaciones y transferencia de genes entre microorganismos.

El incremento de la resistencia bacteriana a los mecanismos de defensa del sistema inmune se asocia también a los biofilms. La resistencia cada vez más frecuente ha obligado a las autoridades a tomar medidas urgentes. Si se deja, las infecciones comunes y lesiones de carácter leve volverán a ser causa de mortalidad inevitable. Así que, la prevención de la formación de biofilms es la forma más eficaz de evitar que el paciente llegue a evolucionar hacia infecciones avanzadas⁷¹.

2.9.3 Aspectos moleculares de la formación de biofilms

La formación cuenta con 3 fases, la inicial o adhesión, maduración y proliferación y la dispersión. La fase inicial se trata de un proceso reversible caracterizado por la adherencia a la superficie (biótica o abiótica) de las células planctónicas. Durante la fase de maduración y proliferación se producen cambios fisiológicos y metabólicos en las bacterias que promueven la transición desde el crecimiento planctónico al crecimiento en el biofilm. El resultado final de esta etapa es un biofilm maduro, con una estructura tridimensional en forma de columna, estas poseen pequeños canales, por lo que circulan agua, nutrientes y residuos y pequeñas cavidades que dan refugio a las bacterias planctónicas. Depende de la composición y estructura de la matriz extracelular obtendremos diferentes gradientes de nutrientes, oxígenos y productos de desecho⁷¹.

Dentro del biofilm existe comunicación entre las células bacterianas, llevando a cabo a través de moléculas de percepción del quórum. El quorum sensing permite la comunicación entre bacterias de una misma o de diferentes especies y consiste en un mecanismo de regulación de la expresión de los genes en función de la densidad celular. El QS es de especial relevancia en las especies bacterianas que no se pueden adherir por sí mismas a una superficie⁷¹.

Por último, la fase de dispersión se fragmenta y desprenden las bacterias no unidas a la superficie. Normalmente esta fase se inicia por factores ambientales e induce la nueva formación de biofilms en otros puntos, por liberación de células planctónicas adherentes.

Existen una gran variedad de microorganismos capaces de formar biofilms, algunos géneros como: *Pseudomonas*, *Listeria*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Staphylococcus* y *Bacillus* forman biofilms de manera rápida.

2.10 Problemática Monoterapia antibiótica

Los antibióticos son las drogas con la mayor prescripción en el ámbito mundial. Se ha estimado que entre el 10 al 50% de las prescripciones antimicrobianas son innecesarias,

se sabe que dosis subóptimas de antibióticos, tratamientos cortos o falta de apego de pacientes por tratamientos prolongados son algunos de los factores que han contribuido a la resistencia bacteriana⁷².

Según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, alrededor de 47 millones de prescripciones de antibióticos se recetan de forma innecesaria, las bacterias resistentes provocan aproximadamente 23000 muertes de pacientes y cerca de 2 millones de enfermedades de difícil tratamiento⁷³.

El principal objetivo de la terapia antimicrobiana es lograr el éxito terapéutico en el paciente, reducir los efectos adversos, minimizar el costo del tratamiento para curar la infección y contribuir a las estrategias para evitar la resistencia bacteriana a nivel ambulatorio y hospitalario⁷³.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente la mitad de los medicamentos prescritos se dispensan o se venden de forma inadecuada; además; se estima que la mitad de los pacientes se toman sus medicamentos de forma incorrecta y cuando un medicamento se utiliza de manera errónea se convierte en un problema de salud pública⁷⁴.

Según la OMS, el uso apropiado y racional de los antibióticos es: “el uso costo-efectivo de los antimicrobianos, minimizando sus efectos adversos o tóxicos y el desarrollo de resistencia. El propósito del uso racional de antibióticos es proporcionar terapias efectivas a los pacientes con un mínimo de riesgo y al menor costo individual y colectivo. Debido a esto, los antibióticos se consideran el grupo farmacológico de mayor prioridad en el ámbito hospitalario y ambulatorio, prescritos frecuentemente ya que tienen actividad bacteriana, eficacia comprobada y alto perfil de seguridad⁷⁵.

Actualmente, existe la resistencia a los antibióticos, esta se produce cuando las bacterias mutan en respuesta al uso de estos fármacos, debido a esto incrementan los costos médicos, prolongan estancias hospitalarias y aumenta la mortalidad.

En Ecuador, el alto índice de enfermedades de tipo infeccioso a nivel hospitalario evidencia el uso inadecuado de los antibióticos y causando no sólo la prolongación del tratamiento sino que incrementa el riesgo de muerte del pacientes, el uso irracional de este grupo de medicamentos se debe en gran medida al tratamiento estándar que dan los médicos en las prescripciones.

En los hospitales uno de los principales problemas es el uso de antibióticos de amplio espectro, estos actúan sobre diferentes especies de bacterias y son utilizados como primera opción en el tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, la amoxicilina, piperacilina, tetraciclina, levofloxacino, carbapenémicos, entre otros.

2.11 Esquemas terapéuticos combinados

La evolución del tratamiento de las infecciones bacterianas graves, y en particular de aquellas causadas por patógenos multirresistencias, ha llevado a la medicina clínica a superar progresivamente el paradigma del fármaco único como eje terapéutico. La creciente capacidad de las bacterias para desarrollar mecanismos de resistencia frente a los antibióticos disponibles ha impuesto la necesidad de diseñar estrategias que combinen múltiples agentes de manera racional, con el propósito de ampliar el espectro de acción, reducir la probabilidad de emergencia de nuevas resistencias y optimizar los resultados clínicos en poblaciones de pacientes cada vez más complejas. Es en este contexto donde los esquemas terapéuticos combinados adquieren relevancia no sólo como recurso de último recurso, sino como paradigma de tratamiento en sí mismo, respaldada por una base científica que ha crecido de manera sostenida en la última década.

Esta sección examina los esquemas terapéuticos combinados de cuatro perspectivas articuladas entre sí. En primer lugar con la definición conceptual del término, luego se aborda el origen de estos esquemas, situándolos en el contexto de las limitaciones del tratamiento convencional, la resistencia creciente a los fármacos tradicionales y la tendencia global es a regímenes más cortos, totalmente orales y mejor tolerados por el paciente. El tercer apartado presenta ejemplos concretos de regímenes modernos que han demostrado alta eficacia, con

particular atención a los desarrollos más recientes en el campo de la tuberculosis resistente, dónde la innovación terapéutica ha sido especialmente dinámica entre 2020 y 2025.

Finalmente se analizan las características definitorias de estos esquemas, incluyendo la reducción de la duración del tratamiento, la priorización de la vida oral, no el principio de sinergia farmacológica multidimensional y los requerimientos de vigilancia de seguridad que su uso exige.

2.11.1 Definición

Según Aquino y Quispe, los esquemas terapéuticos son regímenes o combinaciones de fármacos diseñados para combatir una enfermedad específica. Estos esquemas varían según la resistencia de la bacteria y buscan objetivos específicos como⁷⁶:

- Conversión bacteriológica (negativización de cultivos)
- Éxito terapéutico (Curación del paciente)
- Seguridad (minimizando eventos adversos y toxicidad)

2.11.2 Orígenes

Se derivan debido a la necesidad de combatir enfermedades no usando los métodos tradicionales, esto debido a que tienen algunas limitaciones⁷⁶:

- Contexto actual: Existe resistencia de las infecciones hacia los medicamentos.
- Transición: Existe tendencia global hacia el reemplazo de esquemas prolongados e inyectables por regímenes totalmente orales y abreviados.
- Investigaciones recientes: Los esquemas analizados en este estudio corresponden a evidencia publicada entre 2020 y 2025.

2.11.3 Ejemplos

El texto menciona varios regímenes modernos que han mostrado alta eficacia en enfermedades como tuberculosis⁷⁶.

- BPaLM/BPaL: Combinación de bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacino. Considerado un hito para la tuberculosis altamente resistente.
- Régimen de 4 meses: Basado en rifapentina y moxifloxacino, utilizado para acortar el tratamiento en tuberculosis sensible sin comprometer la eficacia.
- Esquemas con Clofazimina: Regímenes de 16 semanas que han demostrado ser no inferiores al tratamiento estándar de 24 semanas en tuberculosis sensible.
- Nuevas moléculas: El documento menciona fármacos en desarrollo o evaluación como telacebec, tiosonide, delpazolid y quabodepistat.

2.11.4 Características

- Duración: Los nuevos esquemas buscan reducir el tiempo de tratamiento, variando desde 8 a 16 semanas hasta 9 a 11 meses para casos resistentes⁷⁶
- Vía de administración: Prioridad absoluta por la vía oral, eliminando el uso de fármacos inyectables que causan dolor y efectos secundarios como la ototoxicidad.
- Sinergia: Se basa en la “sinergia farmacológica multidimensional” donde se combinan nuevos agentes como bedaquilina + fluoroquinolonas + oxazolidinonas logra una bactericida superior a la de los componentes por separado.
- Seguridad: Aunque son más cortos, requieren vigilancia de eventos adversos como la neuropatía periférica, mielosupresión y prolongación del intervalo QTc.

2.12 Historias de las Terapias Adyuvantes No antibióticas

En el contexto de investigación biomédica, el concepto de terapias adyuvantes ha adquirido una relevancia creciente, especialmente ante la necesidad de optimizar la eficacia de los tratamientos convencionales y reducir la recurrencia de diversas patologías. Aunque su aplicación ha sido ampliamente desarrollada en el ámbito oncológico, sus principios han comenzado a extrapolarse hacia otras áreas, como el manejo de infecciones, donde se busca potenciar la respuesta terapéutica y mejorar los resultados clínicos.

Según el Instituto Nacional del Cáncer, la terapia adyuvante, es un tratamiento complementario que se administra después del tratamiento primario del cáncer con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia. Esta puede incluir quimioterapia, radioterapia o terapia hormonal, y también se le conoce como tratamiento coadyuvante⁷⁷. En el marco de la presente investigación, centrada en infecciones respiratorias, este concepto resulta relevante al permitir comprender cómo estrategias terapéuticas adicionales pueden contribuir a potenciar la eficacia de los tratamientos antimicrobianos y mejorar el control de las infecciones.

La FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado el uso de 3 anticuerpos monoclonales para el tratamiento de con terapias adyuvantes de los antibióticos; uno de los anticuerpos aprobados en el año 2016 es el bezlotoxumab, que actúan neutralizando específicamente la toxina b de la bacteria que causa colitis⁷⁸.

Los adyuvantes son sustancias que mejoran la actividad de los antibióticos, haciéndolos más efectivos contra bacterias resistentes. Ciertos ayudantes pueden perturbar la membrana celular bacteriana, facilitando que los antibióticos penetren y maten a las bacterias. Al intervenir en combinación con antibióticos, se puede reducir la dosis de antibiótico, minimizando el desarrollo de resistencia.

Los científicos han investigado el uso de adyuvantes, considerándolos como sustancias capaces de potenciar la respuesta terapéutica de los antibióticos, incrementando así su eficacia en la lucha contra las infecciones⁷⁹.

2.13 Generalidades de las Terapias Adyuvantes No antibióticas

Las terapias adyuvantes no antibióticas representan un conjunto de estrategias terapéuticas complementarias que han cobrado relevancia ante el avance de la resistencia antimicrobiana y la necesidad de alternativas que potencien o sustituyen el uso de antibióticos convencionales. Estas aproximaciones terapéuticas actúan a través de mecanismos biológicos diversos, ofreciendo opciones que pueden emplearse de manera conjunta con el tratamiento antibiótico estándar o de forma independiente, Con el objetivo de mejorar los

desenlaces clínicos en infecciones de difícil manejo. Entre las principales estrategias que se abordarán en esta sección se encuentra la fagoterapia, cuyas bases científicas, aplicaciones clínicas y perspectivas de uso se describen a continuación.

2.13.1 Fagoterapia:

Tratamientos basados en el uso de bacteriófagos, o su abreviado, fagos. Los fagos, son virus que infectan exclusivamente bacterias. Son las entidades biológicas más abundantes del planeta. Estos se utilizan como agentes antimicrobianos, fueron descubiertos por Frederick Twort en 1915, se utilizaron por primera vez en 1917⁶⁸.

La terapia con fagos ofrece mayor especificidad, ya que, la microbiota queda protegida; baja toxicidad, debido a que no afectan células eucariotas y son bien tolerados; auto amplificación, se replican en el sitio de la infección, aumentando su número de manera exponencial y sinergia en el uso combinado con antibióticos, mejorando la actividad de ambos y reduciendo la resistencia.

2.13.2 Vitamina C:

Es un micronutriente, al que regularmente se le ha reconocido un poder ante infecciones agudas, resfriados comunes, y cuya actividad sobre el sistema inmunitario ha sido estudiada.

Según Hemilä H, Sí existe evidencia que el micronutriente acorta la duración de los resfriados y alivia sus síntomas. Dentro de los principales papeles en el sistema inmunitario, se pueden mencionar: mejora la integridad de la barrera epitelial, mantiene el estado oxidativo de las células, estimula las funciones de los leucocitos, regula la respuesta inmunitaria a través de sus propiedades antivirales y antioxidantes, reduce la duración y severidad del resfriado común, y reduce la incidencia del resfriado común⁸⁰.

2.13.3 Probióticos:

Se refiere a microorganismos vivos que actúan como poderosos biomoduladores con un efecto positivo en la salud humana. Definición oficial emitida por el comité de la

FAO/WHO es: “microorganismos vivos que, cuando son administrados en la cantidad adecuada, confieren efectos benéficos al hospedero”. En algunas ocasiones son llamados bio terapéuticos o fármacos bióticos debido al mal entendido de que son agentes farmacológicos con efectos específicos en una enfermedad⁸¹.

En un estudio realizado en el 2013, se encontró reducción del 47% en el número de episodios de infecciones respiratorias, así como en su duración en los grupos tratados con el probiótico, además reducción del consumo de antibióticos y del ausentismo escolar relacionados a las infecciones respiratorias.

2.13.4 Anticuerpos:

Los anticuerpos monoclonales son glucosa, proteínas especializadas que hacen parte del sistema inmune, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas. Estas son herramientas esenciales en el ámbito clínico y biotecnológico, han probado ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas, así como también en el estudio de las interacciones patógenos hospedero y la marcación. También llamados inmunoglobulinas, son glicoproteínas especializadas que hacen parte de la inmunidad humoral, son producidas por las células del sistema inmune llamadas células B que tienen la capacidad de reconocer otras moléculas específicas llamadas antígenos⁸².

Dentro de las aplicaciones generales de los anticuerpos se pueden mencionar: detectar y cuantificar niveles de expresión de genes, detectar la localización de la expresión de genes a nivel celular en el diagnóstico de muchas enfermedades infecciosas y sistémicas ya que permite la detección de antígenos y anticuerpos específicos en la circulación o tejidos, diagnóstico y tratamiento de tumores específicos y análisis funcionales de moléculas de la superficie celular.

2.13.5 Inhibidores de bombas de flujo:

Transporta al antimicrobiano hacia el exterior de las células sin modificaciones, pero sin acción antimicrobiana. Existen bombas de flujos multidrogas en la pared bacteriana que permite la expulsión de drogas como los antimicrobianos⁸³.

2.13.6 Oxigenoterapia:

Uso terapéutico de oxígeno en concentraciones mayores a la del aire ambiental, permite prevenir y tratar la hipoxia y asegurar las necesidades metabólicas del organismo. Dentro de los objetivos del tratamiento, se mencionan: mejorar la oxigenación, disminuir la hipoxemia, prevenir la hipoxia.

El oxígeno se puede administrar mediante diferentes dispositivos, se pueden clasificar en sistemas de bajo y alto flujo, los sistemas de bajo flujo son: cánula nasal, máscara de flujo libre y máscara con reservorio sin válvulas; los sistemas de alto flujo son: máscara de venturi o de flujo controlado, máscara con reservorio con válvulas y catéter nasal de alto flujo. El oxígeno se administra con indicación y en dosis correctas, para evitar complicaciones. Su uso debe ser monitorizado y se puede realizar mediante dos procedimientos: la gasometría arterial y la oximetría de pulso⁸⁴.

2.13.7 Rehabilitación pulmonar:

Ha sido definida como una intervención integral al paciente, incluye entrenamiento físico, educación y modificación de hábitos, con el objetivo de mejorar el estado físico y psicológico de personas con enfermedad pulmonar crónica. Actualmente existen programas diseñados para promover la capacidad aeróbica y el mejoramiento de la calidad de vida de pacientes que presentan deficiencias pulmonares crónicas. Se considera un proceso multidisciplinar donde interactúan diferentes profesionales del área de salud durante el acompañamiento del paciente⁸⁵.

Según el escritor, la define como una intervención multidisciplinaria que se basa en la evidencia, es costo efectiva y para pacientes con diferentes enfermedades crónicas se ha visto que es factible. Dentro de los muchos beneficios que se pueden obtener al incluir a los pacientes en dichos programas, se mejoraría la clínica presentada, se promueve el

autocuidado y autogestión del paciente, aumenta la tolerancia al ejercicio y mejorará las pruebas respiratorias, disminuye el costo en el manejo, mejora la recuperación y pronóstico⁸⁶.

2.13.8 Terapia antirreflujo:

El uso de tratamiento antirreflujo en pacientes con fibrosis pulmonar podría disminuir las muertes y la progresión de la enfermedad. El uso del tratamiento en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática podría aumentar las infecciones pulmonares⁸⁷.

Según la investigación donde se aplica la cirugía antirreflujo, se recomienda utilizar para el tratamiento del asma asociada a reflujo gastroesofágico⁸⁸.

2.13.9 Fitoterapia

La fitoterapia es la rama de la medicina tradicional enfocada en el estudio y uso de las plantas medicinales y sus derivados con fines terapéuticos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las plantas medicinales como: “aquellas que contienen sustancias activas en uno o más de sus órganos, las cuales pueden ser empleadas con fines curativos o como precursoras de fármacos de síntesis química”⁸⁹.

Su uso en temas de salud se remonta a muchos años atrás y continúa vigente debido a su eficacia comprobada en distintas enfermedades, incluyendo las infecciones respiratorias⁹⁰.

Actualmente, la fitoterapia se considera una terapia adyuvante que complementa los tratamientos convencionales para las infecciones respiratorias, ya que apoya en el control de los síntomas, mejora la respuesta inmunológica, por lo tanto, favorece la recuperación de los pacientes. Según la OMS, el 65% de la población mundial, depende de la medicina tradicional para la atención de su salud, lo que refleja el uso y la importancia que le da la población a la fitoterapia en los sistemas sanitarios.

Existen diversas especies vegetales poseen compuestos bioactivos que contribuyen a la función respiratoria y al control de infecciones. El eucalipto contiene aceites esenciales como el cineol, el α -pineno y el limoneno, estos ejercen acción antiséptica, expectorante y antitusiva. Asimismo, el jengibre presenta efectos antihistamínicos, antipiréticos y

antiinflamatorios, mientras que el ajo y la cebolla destacan por su capacidad antibacteriana y antiviral. Estas propiedades explican el creciente interés en integrar la fitoterapia en estrategias terapéuticas contra afecciones respiratorias tanto agudas como crónicas.

La eficacia clínica de estas terapias se relaciona no solo con su acción farmacológica, sino también con su accesibilidad, bajo costo y aceptación cultural. En Cuba y otros países latinoamericanos, los programas de salud pública han promovido la medicina natural y tradicional como complemento de la atención primaria. De esta forma, la fitoterapia se ha consolidado como una alternativa, particularmente en donde el acceso a los medicamentos convencionales es bastante limitado.

Entre las plantas más utilizadas en el tratamiento de infecciones respiratorias destacan el eucalipto, el orégano, la hierbabuena, el jengibre, el ajo y la cebolla. Cada una posee principios activos con funciones específicas que contribuyen al control de los síntomas respiratorios y a la modulación de la respuesta inmunitaria:

- Eucalipto: contiene aceites esenciales ricos en cineol, α -pineno y limoneno, con propiedades antisépticas, expectorantes y antitusivas. Se emplea en infusión, inhalación o jarabe, actuando sobre la mucosa respiratoria para aliviar la congestión, reducir la tos y mejorar la ventilación pulmonar.
- Orégano: posee compuestos fenólicos como el carvacrol y el timol, con potente acción antimicrobiana, antiviral y antiinflamatoria. Su uso en infusiones contribuye al alivio de la irritación faríngea y a la eliminación de microorganismos patógenos.
- Hierbabuena: su alto contenido en mentol y flavonoides le confiere propiedades antiespasmódicas y antiinflamatorias, útiles para aliviar la tos y la irritación de las vías respiratorias⁹¹.
- Jengibre: Efectivo en actividad antihistamínica, antipirética y antiinflamatoria. Se utiliza tradicionalmente para aliviar la fiebre, el asma bronquial y el resfriado común⁹².

- Ajo y cebolla: reconocido efecto antibacteriano, antiviral y mucolítico, son útiles para prevenir y tratar infecciones respiratorias leves y moderadas, además de estimular el sistema inmunitario⁹³.

El modo de preparación más frecuente en el estudio fue la infusión, seguida por el jarabe y los gargarismos, lo que refleja la preferencia por métodos tradicionales de administración simples, económicos y culturalmente aceptados.

La evidencia científica sobre la fitoterapia en enfermedades respiratorias ha ido en aumento. Investigaciones realizadas en España, Ecuador y Perú respaldan la efectividad del uso de plantas como el eucalipto, la manzanilla, el jengibre y la menta en el tratamiento del resfriado común, la bronquitis y el asma. Además, durante la pandemia de COVID-19, se observó un incremento en el uso de fitoterapia como medida complementaria para aliviar síntomas respiratorios leves, reforzar el sistema inmunitario y reducir el estrés asociado a la enfermedad⁹⁴.

2.14 Terapias Adyuvantes No Antibióticas en Ensayos Clínicos Recientes

El estudio de *New Antimicrobial Strategies to Treat Multi-Drug Resistant Infections Caused by Gram-Negatives in Cystic Fibrosis*, tenía como objetivo enfocarse en terapias con fagos, adyuvantes que potencien la actividad antibiótica, péptidos antimicrobianos y formulaciones con nanopartículas. En este ensayo, se menciona el potencial, los retos de aplicación y resultados preclínicos de la terapia con fagos. También se menciona el uso de nanopartículas y ayudantes que pueden ser adaptados o probados en infecciones respiratorias hospitalarias. Explícame mecanismos de acción y consideraciones que serán útiles para comparar implementación práctica en diferentes países en estas enfermedades⁹⁵.

El artículo “Inhaled antibiotics for treating pneumonia in invasively ventilated patients in intensive care unit: a meta-analysis of randomized clinical trials with trial sequential analysis” Aporta evidencia de las terapias adyuvantes en infecciones respiratorias graves, especialmente la neumonía hospitalaria. El enfoque del estudio se centra en antibióticos

inhalados, sin embargo, el análisis es sumamente útil para comprender el papel de los tratamientos complementarios frente a la resistencia bacteriana en infecciones respiratorias⁹⁶.

Dentro del punto de vista comparativo, un tipo de estrategias son avanzadas en países desarrollados donde existen los recursos tecnológicos, en Costa Rica, se enfrentan desafíos como el limitado acceso a dispositivos especializados, la escasez de protocolos validados para el uso adyuvante y falta de ensayos clínicos locales que evalúen la efectividad y seguridad.

Un estudio realizado por Dueñas-Yasnier et al ⁹⁷, demostró que el tratamiento con plantas medicinales fue efectivo en el 81,9 % de los pacientes con infecciones respiratorias. Entre las especies más utilizadas destaca el eucalipto, con propiedades antisépticas y antitusivas, y el orégano, reconocido por sus efectos antimicrobianos y antiinflamatorios. La forma de administración más común fue la infusión, seguida del jarabe, esto debido a su facilidad de preparación y absorción.

2.15 Obstáculos/ Limitaciones

Las terapias adyuvantes no antibióticas muestran una promesa en la medicina, existen barreras significativas para su implementación, especialmente en países con recursos limitados.

Dentro de las barreras, se puede mencionar: disponibilidad tecnológica y financiamiento, regulación sanitaria y estudios de seguridad en humanos para su aprobación, capacitación a los profesionales de salud para que tengan conocimiento sobre mecanismos, dosis, riesgos y monitoreo utilización de estas terapias, aceptación por parte del paciente para la aplicación de dichas terapias y prevé la prevalencia de patógenos específicos multi resistentes y patrones de resistencia locales⁹⁷.

2.16 Impacto Clínico

Según el artículo, Dueñas-Yasnier et al.⁹⁷, mencionan que el impacto de la fitoterapia trasciende el ámbito clínico, contribuye al fortalecimiento de la autonomía comunitaria en salud, dándole sostenibilidad de los sistemas de atención primaria.

En zonas rurales o de difícil acceso, las plantas medicinales constituyen muchas veces la primera línea de tratamiento ante enfermedades respiratorias, especialmente cuando los recursos farmacéuticos son limitados. Además, su bajo costo, disponibilidad y el tema natural, las convierten en opciones terapéuticas viables para muchas poblaciones.

No obstante, el estudio advierte sobre la necesidad de educar a la población y al personal sanitario en el uso racional de las plantas medicinales. Factores como la dosis, la parte activa de la planta, el método de preparación y las posibles interacciones con medicamentos convencionales deben ser conocidos para garantizar un uso seguro y eficaz.

2.17 Rol teórico del farmacéutico hospitalario

El farmacéutico tiene como rol, brindar un servicio para la optimización de la terapia farmacológica en diferentes contextos, incluida la industria farmacéutica, la investigación académica, la farmacia comunitaria o la farmacia hospitalaria.

Según la legislación actual, los especialistas en Farmacia Hospitalaria ejercen su actividad profesional aplicando una atención farmacéutica que aporte valor y promueva el uso seguro efectivo y eficiente de los medicamentos en un marco de asistencia continuada⁹⁸.

Las funciones básicas de la Farmacología clínica se resumen en 5 grandes áreas⁹⁸:

- 1) Función asistencial: Aplicación correcta de la praxis clínicas de la terapéutica farmacológica, una buena utilización de antibióticos, el farmacólogo clínico interviene asesorando al clínico en situaciones especiales ya sea de la enfermedad del paciente, por los esquemas generales que dicte la Comisión de Farmacia y Terapéutica en un momento determinado.

- 2) Función investigadora: Tiene una misión investigadores que cumplir, tanto a nivel personal como institucional. Se debe orientar no solo a líneas de investigaciones generales, sino por la propia situación específica hospitalaria tratando de erradicar problemas del entorno.
- 3) Función docente: Continua formación de todos sus estamentos: médicos, estudiantes, enfermedades, etc. Todos se deben sentir guiados por las directrices de la Farmacología Clínica en la correcta utilización de antibióticos.
- 4) Función económica: Muchas veces desconocida pero siempre incómoda. Casi un 23% del gasto general de un centro hospitalario deriva de la farmacia, la terapia antibiótica son en promedio el 50% de recetas dispensadas, se concluye que el gasto por antibióticos supera el 70% del gasto bruto que deriva a la farmacia.
- 5) Fundamentos: Control antibioterapia. La actuación y la insistencia diaria en la vigilancia de los planes hospitalarios.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque Metodológico

El enfoque metodológico se refiere a la orientación general que guía el proceso de investigación, determinando el modo en que se abordan los fenómenos estudiados, la naturaleza de los datos que se recolectan y la manera en que estos son analizados. Existen tres principales enfoques metodológicos: el cuantitativo, el cualitativo y el mixto⁹⁹.

En el caso de la presente investigación, se adoptará un enfoque cualitativo, ya que se pretende analizar comparativamente el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, eficacia terapéutica, tasas de mortalidad o resistencia, como aspectos cualitativos (opiniones de especialistas, políticas hospitalarias y barreras de implementación en diferentes contextos sanitarios).

El uso del enfoque permite integrar resultados objetivos y subjetivos, fortaleciendo la validez de los hallazgos. Este enfoque nos permite comprender lo que expresan las personas, cualquier investigación de este tipo es compleja, permite redescubrir al ser social. Esta aborda las acciones de los individuos y la manera en la que ellos se vinculan con los temas de nuestro interés.

Respecto al razonamiento lógico, los investigadores:

- Comprenden y desarrollan conceptos partiendo de información que ya existe, no se debe recolectar.
- Siguen un diseño de investigación flexible.
- Se parte de interrogantes que no están formuladas completamente.

3.2. Tipo de investigación

Según el tipo de investigación define el propósito y alcance del estudio. Esta investigación será de tipo descriptivo y comparativo, con un componente exploratorio⁹⁹.

- Descriptiva debido a que busca detallar las características, propiedades, rasgos importantes del uso de terapias adyuvantes no antibióticas, sus aplicaciones clínicas y resultados terapéuticos tanto en Costa Rica como en países desarrollados.
- Comparativa, porque pretende establecer similitudes y diferencias en las estrategias de tratamiento y los resultados entre los contextos sanitarios analizados.
- Exploratoria, debido a que el tema aún presenta limitadas evidencias locales, lo que justifica la búsqueda inicial de información que oriente investigaciones futuras. Este análisis sirve para preparar el terreno, anteceden a investigaciones con alcances descriptivos. El objetivo es examinar un tema poco estudiado, se tienen muchas dudas.

Según los estudios descriptivos pretenden medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre las variables a las que se refieren⁹⁹.

Este tipo de investigación es idóneo porque permitirá determinar si las estrategias no antibióticas como inmunomoduladores, probióticos, fitoterapia o terapias antioxidantes utilizadas en países desarrollados pueden adaptarse o replicarse en hospitales costarricenses.

3.3 Participantes del estudio

La validez y relevancia de los hallazgos de cualquier investigación cualitativa depende en gran medida de la pertenencia de los participantes seleccionados para el estudio. En una investigación cuyo objeto de análisis el uso, percepción y seguimiento a través de terapias adyuvantes no antibióticos en infecciones respiratorias hospitalarios

multirresistentes, los participantes deben ser quienes, por su rol profesional y su inserción cotidiana en el entorno clínico hospitalario, poseen el conocimiento práctico y el juicio especializado necesario para iluminar el fondo desde adentro.

La sección se organiza en seis componentes metodológicos interdependientes. En primer lugar, se delimita la población de estudio, en segundo lugar, se justifica el tipo de muestras seleccionado, fundamentando la elección de un muestreo intencional no probabilístico como estrategia coherente con el enfoque cualitativo del estudio. En tercer y cuarto lugar, se establecen los criterios de inclusión y exclusión que garanticen que los participantes incorporados al estudio cuenten efectivamente con el perfil de conocimiento y experiencia requerido.

En quinto lugar, se describe el tamaño final de la muestra y el criterio de saturación teórica que determinó el cierre del proceso de recolección de información. Finalmente, se explica el sistema de identificación, codificación y confidencialidad adoptado para proteger la identidad de los informantes a lo largo de todo el proceso investigativo.

Articulación de estos seis componentes configura un diseño muestral que busca equilibrar el rigor metodológico con la sensibilidad hacia las condiciones reales del entorno clínico estudiado

3.3.1 Población de estudio

La población es la parte del universo con la cual se va a realizar el estudio, según las características de la investigación⁹⁹.

En esta investigación estará conformada por profesionales de la salud con experiencia en el manejo clínico y farmacoterapéutico de infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, específicamente:

- Médicos especialistas en Medicina Interna y/o Neumología
- Profesionales en Farmacia hospitalaria

Estos profesionales participan en la toma de decisiones terapéuticas, selección de esquemas antibióticos, seguimiento clínico y procesos de farmacovigilancia dentro del ámbito hospitalario.

La elección de esta población responde a la necesidad de obtener una visión integral del fenómeno de estudio desde dos perspectivas complementarias: la médica y la farmacéutica.

3.3.2 Tipo de muestra

La muestra será intencional y no probabilística, característica propia de los estudios cualitativos. Este tipo de muestreo permite seleccionar participantes que cumplan con características específicas relevantes para el objeto de estudio, garantizando que cuenten con conocimiento, experiencia y contacto directo con la problemática investigada.

La selección de los participantes se realizará mediante contacto previo establecido por el investigador con profesionales de la salud: médicos y farmacéuticos del equipo clínico, que se desempeñan tanto en instituciones públicas de salud como en centros privados. Esta combinación permite enriquecer el análisis al incorporar perspectivas provenientes de contextos con condicionales laborales, recursos y dinámicas organizacionales distintas.

Los criterios de inclusión considerarán que los participantes ejerzan activamente en el área de interés del estudio, cuenten con experiencia directa en la problemática investigada y otorguen su consentimiento informado para participar. Se excluirá a profesionales que, al momento del estudio, no estén en ejercicio activo o que no tengan vinculación con la temática abordada.

El tamaño de la muestra no se definirá de forma rígida desde el inicio, sino que responderá al principio de saturación teórica, según este criterio, se continuará incorporando participantes hasta que la información recopilada comience a ser repetitiva y no aporte nuevos elementos al análisis⁹⁹.

3.3.3 Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio aquellos profesionales que cumplieran con los siguientes criterios:

- Ser médico especialista en Medicina Interna y/o Neumología, o profesional en Farmacia hospitalaria.
- Profesionales activos en hospitales públicos o privados.
- Experiencia en el manejo de infecciones respiratorias hospitalarias.
- Participar en decisiones terapéuticas relacionadas con antimicrobianos.
- Aceptar voluntariamente participar en la investigación mediante consentimiento informado como se observa en el Anexo B (de los médicos) y Anexo C (farmacéuticos).

3.3.4 Criterios de exclusión

- Personal sin relación directa con el manejo clínico o microbiológico de infecciones.
- Investigadores sin experiencia comprobada en el ámbito hospitalario.

3.3.5 Tamaño de la muestra

La muestra final del estudio quedó conformada por catorce profesionales de la salud distribuidos en dos grupos: ocho médicos especialistas en Medicina Interna y/o Neumología y seis profesionales en Farmacia hospitalaria. Esta distribución responde a la lógica del diseño metodológico, que busque capturar tanto la perspectiva clínica de quienes toman las decisiones terapéuticas como la perspectiva farmacéutica de quienes participan en su alegación y seguimiento.

El tamaño de la muestra se determinó mediante el criterio de saturación teórica, es decir, el proceso de recolección de información se detuvo cuando las entrevistas empezaron

a mostrar repetición de patrones y no mostraban nuevas categorías relevantes. La composición completa de la muestra se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Participantes del estudio

Sujetos	Caracterización
Médicos (MI)	8
Farmacéuticos (F)	6
Total de participantes	14

Fuente: Elaboración propia.

3.3.6 Identificación, codificación y confidencialidad de los participantes

En la presente investigación, se aplicaron entrevistas semiestructuradas a profesionales en Medicina Interna, Neumología y Farmacia hospitalaria, con el objetivo de analizar los esquemas terapéuticos utilizados en infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes y la participación profesional en el proceso terapéutico. (Ver Anexo B y Anexo C)

Dado al enfoque cualitativo de la investigación, fue indispensable garantizar la confidencialidad de los participantes, en concordancia con principios éticos de investigación en ciencias de salud, tales como el respeto por las personas, protección de datos y la no divulgación de información que permita identificar a los informantes.

Con este propósito, se codifica con un sistema alfanumérico para identificar a los participantes durante el proceso de análisis de resultados. Los médicos especialistas en Medicina Interna y/o Neumología fueron identificados mediante la sigla MI, seguida de un número consecutivo asignado según el orden cronológico de aplicación de la entrevista. De este modo, el primer médico entrevistado recibió la codificación MI1, el segundo MI2, y así sucesivamente hasta completar los ocho participantes de este grupo. La correspondencia entre cada código y el perfil del informante se detalla en la Tabla 2

Tabla 2. Identificación de informantes (Médicos)

Sigla	Significado de las siglas
MI1	Médico Internista 1.
MI2	Médico Internista 2.
MI3	Médico Internista 3.
MI4	Médico Internista 4.
MI5	Médico Internista 5.
MI6	Médico Internista 6.
MI7	Médico Internista 7.
MI8	Médico Internista 8.

Elaboración: Fuente propia

Tabla 3. Identificación de informantes (Farmacéuticos)

Sigla	Significado de las siglas
F1	Farmacéutico 1
F2	Farmacéutico 2
F3	Farmacéutico 3
F4	Farmacéutico 4
F5	Farmacéutico 5
F6	Farmacéutico 6

Elaboración: Fuente propia

Los profesionales en Farmacia hospitalaria fueron identificados Bajo el mismo principio de codificación, utilizando la sigla F seguida de numeración consecutiva según el orden cronológico de realización de las entrevistas, desde F1 hasta F6. Esta distinción entre los dos grupos de informantes permite, durante el análisis, identificar con claridad el perfil profesional de quien emite cada testimonio y establecer correlaciones entre las perspectivas médicas y farmacéuticas sin comprometer en ningún momento la identidad de los participantes. La codificación completa de los profesionales en farmacia se presenta en la Tabla 3.

3.4. Fuentes de información

Las fuentes de información constituyen los insumos fundamentales para el desarrollo de cualquier investigación científica, ya que permiten obtener datos, antecedentes y evidencia empírica que contribuyen a la construcción del conocimiento. En este estudio se utilizarán fuentes primarias, secundarias y terciarias, las cuales se describen a continuación⁹⁹.

3.4.1 Fuentes primarias

Las fuentes primarias son aquellas que proporcionan información directa, original y sin interpretación previa. Se consideran primarias todas aquellas fuentes que provienen o hacen referencia al problema de investigación⁹⁹.

En este estudio, las fuentes primarias estarán representadas por:

- Entrevistas a profundidad con médicos internistas y farmacéuticos de hospitales costarricenses.
- Registros hospitalarios y protocolos clínicos relacionados con el manejo de infecciones respiratorias multirresistentes y el uso de terapias adyuvantes.
- Datos epidemiológicos de instituciones oficiales como el Ministerio de Salud de Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Libros, artículos de revistas científicas.

Estas fuentes proporcionarán información empírica y actualizada sobre el uso, percepción y eficacia de las terapias adyuvantes no antibióticas en distintos contextos clínicos.

Algunos ejemplos: entrevistas a profesionales de la salud, revisión de protocolos clínicos hospitalarios, y datos de vigilancia epidemiológica nacionales (por ejemplo, del Ministerio de Salud y la CCSS).

3.4.2 Fuentes secundarias

Las fuentes secundarias son aquellas que interpretan, analizan o sintetizan información obtenida de fuentes primarias⁹⁹.

En este trabajo se incluyen como fuentes secundarias:

- Artículos científicos de bases de datos como *PubMed* y *ScienceDirect*, que abordan la eficacia y seguridad de terapias adyuvantes no antibióticas.
- Revisiones sistemáticas sobre tratamientos complementarios en infecciones respiratorias.
- Guías internacionales como las emitidas por la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* o la *European Respiratory Society (ERS)*.
- Estudios comparativos entre regiones geográficas sobre resistencia antimicrobiana y estrategias terapéuticas.

Estas fuentes permitirán contrastar los hallazgos primarios con la literatura existente y fortalecer la validez del análisis comparativo.

3.4.3 Fuentes terciarias

Las fuentes terciarias son compilaciones o listados de fuentes secundarias, utilizadas principalmente como apoyo para la búsqueda bibliográfica y la contextualización teórica del estudio⁵³.

En esta investigación, las fuentes terciarias incluirán:

- Enciclopedias especializadas en farmacología clínica.
- Bases de datos bibliográficas (*Google Scholar* y *Medline*).
- Repositorios institucionales y académicos, tanto nacionales como internacionales.

Estas fuentes serán utilizadas para orientar la revisión documental, verificar la confiabilidad de la información y localizar estudios relevantes.

Definir los criterios de inclusión y exclusión garantiza el rigor científico de la investigación, a continuación, los criterios aplicados:

Criterios de inclusión:

- Ediciones actualizadas: Esto abarca a los últimos 10 años.
- Autores de prestigio reconocido o sociedades científicas.
- Presencia de mecanismos de acción.
- Que el idioma sea generalmente inglés y español.
- Que contengan palabras clave específicas.
- Ensayos clínicos controlados.
- Tesis de posgrado con metodologías validadas.

Criterios de exclusión:

- Enciclopedias de medicina no especializadas.
- Versiones para público general.
- Información desactualizada sobre fármacos.
- Artículos sin revisión por pares.
- Estudios realizados en animales.
- Documentos sin fecha de publicación clara.
- Blogs académicos o sitios de opinión sin respaldo de una universidad.

3.5 Etapas de investigación

El proceso de investigación se desarrollará en cinco etapas secuenciales e interrelacionadas, siguiendo las recomendaciones metodológicas⁹⁹.

1. Planteamiento del problema: delimitación del tema, formulación de los objetivos y justificación del estudio.
2. Revisión bibliográfica: búsqueda y análisis crítico de literatura científica sobre terapias adyuvantes no antibióticas y resistencia antimicrobiana.
3. Diseño metodológico: definición del enfoque cualitativo, población, muestra y técnicas de recolección de datos.
4. Recolección y análisis de datos: aplicación de entrevistas y revisión de documentos clínicos y estadísticos.
5. Interpretación y presentación de resultados: contraste de los hallazgos locales con los de países desarrollados y elaboración de conclusiones comparativas.

Cada etapa se llevará a cabo de forma rigurosa, asegurando la validez y confiabilidad de los resultados obtenidos.

3.6. Técnicas de recolección de datos

La recolección de datos es una fase crítica del proceso de investigación, ya que permite obtener la información necesaria para responder a las preguntas planteadas. Las técnicas deben seleccionarse en función del tipo de información requerida y el enfoque metodológico del estudio. En esta investigación se emplearán dos técnicas principales: la revisión documental y la entrevista a profundidad⁹⁹.

Las técnicas empleadas serán:

- Revisión documental, para recopilar evidencia científica y protocolos internacionales sobre terapias adyuvantes no antibióticas.
- Entrevistas semiestructuradas, aplicadas a profesionales de salud, con el fin de explorar percepciones, experiencias y barreras de implementación.

La revisión documental permitirá construir el marco comparativo y las categorías de análisis, mientras que las entrevistas proporcionarán información contextual valiosa⁹⁹.

3.6.1 Revisión documental

La revisión documental consiste en la recopilación y análisis de información contenida en documentos escritos, tales como artículos científicos, reportes institucionales, protocolos clínicos y guías de tratamiento⁹⁹.

Su propósito será identificar y sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia, mecanismos de acción y aplicación clínica de las terapias adyuvantes no antibióticas.

La revisión incluirá documentos publicados entre 2015 y 2025, seleccionados bajo criterios de relevancia científica, pertinencia temática y actualidad. Se aplicará un proceso de análisis crítico y comparativo de las fuentes, atendiendo a la calidad metodológica y al contexto sanitario en que se realizaron los estudios.

3.6.2 Entrevista a profundidad

La entrevista a profundidad es una técnica cualitativa que permite explorar las percepciones, experiencias y opiniones de los participantes en torno al fenómeno de estudio⁵³.

En este caso, se realizaron entrevistas semiestructuradas (Anexo B y Anexo C) a un grupo de especialistas de hospitales costarricenses, con el fin de comprender cómo se perciben y aplican las terapias adyuvantes no antibióticas en diferentes contextos hospitalarios.

Las entrevistas se llevaron a cabo de forma presencial, con previa autorización ética, y se registraron mediante grabaciones de audio y notas de campo. Posteriormente, se transcribieron y analizaron siguiendo un proceso de codificación temática.

3.7. Tratamiento de la información

El tratamiento de la información implica el procesamiento, análisis e interpretación de los datos recolectados. Este proceso debe combinar métodos cualitativos para garantizar una visión integral del fenómeno.

- Datos cualitativos: las entrevistas se analizarán mediante un enfoque de análisis de contenido.

Se aplicará la triangulación metodológica, comparando los resultados de distintas fuentes como: entrevistas, documentos, literatura científica, con el fin de validar la consistencia y credibilidad de los hallazgos⁹⁹.

La triangulación metodológica se define como el uso combinado de diferentes métodos, fuentes de datos o técnicas de recolección y análisis con el fin de estudiar un mismo fenómeno desde múltiples perspectivas, lo que permite aumentar la validez, confiabilidad y profundidad de los resultados obtenidos. Este enfoque facilita contrastar información proveniente de distintas fuentes y contribuye a una comprensión más integral del fenómeno investigado¹⁰⁰.

Los datos recolectados serán procesados de la siguiente manera⁹⁹:

- Datos cualitativos: se transcribirán las entrevistas y se realizará un análisis de contenido temático, categorizando las respuestas en función de los objetivos específicos.

3.8 Categorías de análisis

Las categorías de análisis permitirán organizar los datos y facilitar su interpretación en relación con los objetivos específicos del estudio. Se derivan tanto de la literatura como de los objetivos planteados⁵³.

Las categorías de análisis son dimensiones conceptuales que permiten organizar e interpretar los datos de forma sistemática. En esta investigación, las categorías derivan directamente de los objetivos específicos y de la literatura teórica sobre terapias adyuvantes no antibióticas⁹⁹.

En la Tabla 4 se desglosa las categorías de análisis según objetivo de la investigación.

Tabla 4. Categorías de análisis

Objetivo específico	Categoría principal	Subcategorías	Definición conceptual	Definición procedimental
1. Identificar los esquemas terapéuticos actuales utilizados para infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, incluyendo la presencia o ausencia de terapias adyuvantes no antibióticas mapeando indicaciones, combinaciones y	Esquemas terapéuticos hospitalarios	a) Uso de antibióticos frente a infecciones multirresistentes. b) Incorporación de terapias adyuvantes no antibióticas. c) Condiciones de aplicación y criterios de combinación.	Hace referencia al conjunto de estrategias farmacológicas implementadas en el ámbito hospitalario para tratar infecciones respiratorias multirresistentes, integrando tanto los antibióticos de uso habitual como las posibles terapias adyuvantes complementarias.	Se identificarán, mediante entrevistas y revisión documental, los esquemas empleados en hospitales, las combinaciones reportadas y los criterios clínicos o institucionales que sustentan el uso o no uso de terapias adyuvantes.

<p>condiciones de uso.</p>				
<p>2. Comparar la evidencia clínica y los marcos de utilización de terapias adyuvantes no antibióticas en países desarrollados contextualizando o eficacia, seguridad y el rol del profesional en farmacia en la</p>	<p>Evidencia y validación farmacéutica</p>	<p>a) Evidencia clínica y seguridad terapéutica. b) Protocolos y marcos de uso institucional. c) Rol del farmacéutico en validación y farmacovigilancia.</p>	<p>Se refiere al análisis de cómo se sustenta el uso de terapias adyuvantes no antibióticas desde la evidencia científica, la regulación hospitalaria y la participación profesional en la evaluación de eficacia y seguridad.</p>	<p>Se examinarán los testimonios profesionales y documentos institucionales que expresen percepciones sobre la evidencia disponible, la existencia de protocolos, y el papel de la farmacia hospitalaria en la validación y el</p>

validación y seguimiento.				seguimiento terapéutico.
3. Proponer alternativas adyuvantes racionales aplicables al contexto hospitalario priorizando opciones evaluables en futuros protocolos de atención clínica.	Alternativas terapéuticas racionales	a) Identificación de terapias potenciales. b) Factores de aplicabilidad local. c) Estrategias para su incorporación y evaluación.	Comprende las terapias adyuvantes no antibióticas que podrían implementarse racionalmente en el contexto hospitalario costarricense, tomando en cuenta evidencia, seguridad y factibilidad de evaluación	A partir de la triangulación entre la revisión documental y las entrevistas, se establecerán propuestas de terapias y estrategias para su implementación, definiendo condiciones institucionales, y recursos necesarios e

			protocolos futuros.	indicadores de evaluación clínica.
--	--	--	------------------------	--

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

Esta sección expone los resultados obtenidos durante el proceso investigativo, con base en los objetivos específicos propuestos en la presente investigación. El contenido del presente capítulo está basado en información recopilada de las entrevistas realizadas a seis farmacéuticos y ocho médicos internistas/neumólogos que laboran en entornos hospitalarios.

Siguiendo el enfoque cualitativo propuesto en el marco metodológico, el análisis se realizó mediante:

- Codificación temática
- Agrupación por categorías
- Triangulación entre teoría, entrevistas y evidencia científica
- Interpretación analítica vinculada con los objetivos específicos de investigación

4.1 Identificar los esquemas terapéuticos actuales utilizados para infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, incluyendo la presencia o ausencia de terapias adyuvantes no antibióticas mapeando indicaciones, combinaciones y condiciones de uso.

El abordaje de las infecciones respiratorias por patógenos multirresistentes en el entorno hospitalario trasciende la simple selección de un antimicrobiano de amplio espectro. Los hallazgos derivados de las entrevistas a especialistas en Medicina Interna y/o Neumología y Farmacia Hospitalaria revelan una estructura terapéutica bidimensional. Por un lado se identifican esquemas terapéuticos y por otro lado terapias adyuvantes no antibióticas.

A continuación, se mapean estos esquemas, categorizando su uso según la severidad clínica y la evidencia microbiológica.

4.1.1 Esquemas Terapéuticos

Según lo expuesto por Díaz-Madriz et al.⁷⁰, el perfil general de consumo de antibióticos en Costa Rica, presenta variaciones significativas entre el ámbito comunitario y el hospitalario, así como entre los sectores público y privado. Las penicilinas constituyen el

grupo de mayor consumo (24,74%), liderado por la Amoxicilina en el sector público. Por su parte, en el sector privado, el consumo de Amoxicilina + ácido clavulánico es 1,5 veces superior. Mientras que la Ceftriaxona representa el 74.2% del consumo parenteral.

El Linezolid es el antibiótico de reserva más consumido a nivel nacional según el estudio realizado por Díaz-Madriz et al.⁷⁰, predominantemente parenteral en lo público y oral en lo privado. El estudio señala que la Azitromicina es el antibiótico oral #1 en el sector privado pero advierte que la resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos en Costa Rica, ya ronda entre el 30-40%.

Díaz-Madriz et al.⁷⁰ menciona el uso indiscriminado de quinolonas como la Levofloxacina, usada en el sector privado con mayor frecuencia, aunque aumenta el riesgo de infecciones por *Clostridioides difficile*.

El artículo de Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la American Thoracic Society (ATS), detalla esquemas terapéuticos específicos, utilizados en países desarrollados, para el manejo de la neumonía intrahospitalaria(HAP) y la neumonía asociada al ventilador (VAP)¹⁰¹.

Los divide por el tipo de infección y el riesgo del paciente:

1. Neumonía asociada al ventilador:

1.1 Si es estafilococo resistente se recomienda el uso de Vancomicina o Linezolid.

1.2 Si es estafilococo sensible se sugieren regímenes que incluyan Piperacilina-tazobactam, Cefepime, Levofloxacino, Imipenem o Meropenem.

1.3 Uso de Colistina o Poliximina B se reserva para casos con alta prevalencia de multirresistencia.

2. Neumonía adquirida en el Hospital:

2.1 Pacientes sin riesgo elevado de mortalidad y sin factores para estafilococo resistente se recomienda el uso de monoterapia con: Piperacilina-tazobactam, cefepime, Levofloxacino o Imipenem/ Mereponem.

2.2 Pacientes con factores de riesgo para estafilococo resistente se recomienda (Piperacilina-tazobactam, Cefepime, etc) + Vancomicina o Linezolid

2.4 Pacientes con alto riesgo de mortalidad o uso de antibióticos IV precios (90 días) se requiere el doble de cobertura antipseudomónica más Vancomicina o Linezolid.

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la American Thoracic Society (ATS) colaboran frecuentemente para establecer pautas clínicas basadas en evidencia sobre enfermedades respiratorias e infecciosas, destacando sus guías sobre neumonía y tuberculosis. Las principales guías son: Neumonía Adquirida en la Comunidad, Tuberculosis, Neumonía Hospitalaria/Ventilador. Las guías se basan básicamente en tres principios:

- Metodología GRADE: Utiliza el enfoque Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, mayor estándar de reconocimiento internacional para evaluar la calidad de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones en salud.
- Antibiotic Stewardship: Promueven la reducción del uso de antibióticos innecesarios, enfocándose en un tratamiento dirigido.
- Criterios de Severidad: Desarrollaron criterios para identificar pacientes con neumonía severa que requieren Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Con base en las entrevistas realizadas a los profesionales de salud, se identificaron los esquemas terapéuticos empleados en la práctica clínica local. De la mano con lo descrito en la literatura, MI1 menciona que el tratamiento “a ciegas” es la combinación de Ertapenem y Vancomicina. Una vez que identifican la resistencia específica, la terapia deja de ser general y se trabaja en dos aristas:

- 1) Si existe Pseudomonas el tratamiento puede virar hacia la ceftazidima
- 2) Para cubrir otros perfiles de resistencia, se recurre al Linezolid o se mantiene la Vancomicina.

MI2 menciona el uso predominante de Meropenem y Ertapenem, son utilizados con frecuencia para infecciones respiratorias multirresistentes. Adicional menciona la piperacilina-tazobactam como una opción terapéutica presente en los esquemas y el uso ocasional de levofloxacin para este tipo de infecciones respiratorias.

MI3 menciona que el tratamiento estándar consiste en beta-lactámicos, específicamente cefalosporinas de tercera generación que se suelen asociar con macrólidos. También menciona el uso de penicilina como abordaje inicial.

El aporte de MI4 detalla la lógica de cobertura amplia necesaria al inicio del tratamiento para cubrir tanto cocos gram positivos como bacilos gram negativos con combinaciones de amplio espectro: se identificaron 3 opciones principales dependiendo de la sospecha clínica:

- Vancomicina + Piperacilina-tazobactam.
- Vancomicina + Ertapenem.
- Vancomicina + Meropenem.

La decisión de usar uno u otro esquema empírico depende fundamentalmente de si el médico sospecha o no la presencia de pseudomonas.

Una vez que se cuenta con el reporte de microbiológico, MI4 establece una ruta de tratamiento específica según el patógeno:

- Contra *Staphylococcus aureus*: la elección predilecta es la Vancomicina.
- Contra gram negativos: el esquema se simplifica usualmente a Ertapenem.
- Contra *Pseudomonas* o multirresistentes complejos: se escala necesariamente al uso de Meropenem.

MI5 explica que el uso fundamental del tratamiento no es universal, depende de la flora microbiana de cada hospital, actualmente conocida como microbiota hospitalaria. Sin embargo, menciona la combinación de Vancomicina y Piperacilina Tazobactam, ya que, sube tanto cocos gram positivos como bacilos gram negativos.

MI6 establece una jerarquía de abordaje inicial de las infecciones hospitalarias, la primera opción es la Ceftazidima, en caso de no utilizar la primera opción, se recurre a la Piperacilina- Tazobactam.

MI7 introdujo el principio fundamental de la Gobernanza de Antimicrobianos, la necesidad de que la terapia no sea estandarizada, sino personalizada según el diagnóstico molecular y microbiológico. Su recomendación es seguir los siguientes pasos:

- 1) Según antibiograma, seleccionar el tratamiento más adecuado.
- 2) Control de resistencias: este enfoque es la estrategia para controlar mejor toda infección que sea resistente, evitando el uso empírico innecesario.

A continuación, la Tabla 5. resume los aportes individuales de cada médico entrevistado, destacando los esquemas terapéuticos mencionados, la lógica de cobertura empleada y el criterio de escalamiento según el perfil de resistencia identificado.

Tabla 5. Esquemas utilizados por los médicos entrevistados

Médico	Aporte Principal y Esquemas Mencionados
Médico 1 (MI1)	Ertapenem + Vancomicina , menciona Ceftazidima para <i>Pseudomonas</i> y Linezolid si es necesario.
Médico 2 (MI2)	Enfocado en amplio espectro. Usa Meropenem, Ertapenem, Levofloxacina y Piperacilina-tazobactam .
Médico 3 (MI3)	Como abordaje empírico inicial basado en cefalosporinas de 3ra gen + Macrólidos, independientemente del patógeno, y escala a Carbapenémicos o Quinolonas ante sospecha de MDR.
Médico 4 (MI4)	Detalla combinaciones según sospecha de <i>Pseudomonas</i> : Vanco+Meropenem (si hay sospecha) o Vanco+Ertapenem/Piperacilina (si no la hay).
Médico 5 (MI5)	Vancomicina y Piperacilina-tazobactam dependen estrictamente de la flora específica de cada hospital.

Médico 6 (MI6)	Establece la Ceftazidima como primera línea. En casos complejos, asocia Vancomicina con Ceftazidima, Cefotaxime o Meropenem .
Médico 7 (MI7)	Sostiene que no hay un esquema "frecuente" por defecto; todo debe ser guiado por antibiograma o panel respiratorio para controlar la resistencia.
Médico 8 (MI8)	Las multirresistentes, principalmente, bueno, acudimos mucho a carbapenémicos , verdad, entonces, como en respiratorias y también a Linezolid como una opción para sobre todo cuando hay <i>Staphylococcus</i> .

Fuente: Elaboración propia

Todos los médicos coinciden en que los antibióticos se dividen por su valor estratégico:

- Espectro reducido: Penicilinas y la Ceftriaxona (con un uso del 74,2% en el sector privado como menciona Díaz-Madriz et al⁷⁰.) son la base del consumo nacional.
- Amplio espectro: Ante el fallo de los anteriores o sospecha de multirresistencia, los médicos (MI1, MI2,MI4,MI5 y MI6) utilizan fármacos de mayor potencia como Ertapenem, Meropenem, Vancomicina y Linezolid.

Existe un consenso en que el tratamiento inicial debe ser bimodal, no solo se busca atacar un solo germen, sino cubrir dos grandes grupos:

- 1) Cocos gram positivos: Cubiertos con Vancomicina o Linezolid (el cual, según Díaz-Madriz et al., es el líder de reserva en el país y la Normal (IDSA/ATS) recomiendan tanto para VAP como para HAP si hay factores de riesgo para estafilococo resistente(MRSA)))
- 2) Bacilos Gram Negativos: Cubiertos con Piperacilina-Tazobactam, Ceftazidima, Ertapenem o Meropenem, Cefepime o Carbapenémicos para pacientes de bajo riesgo¹⁰¹.

La elección del esquema no es aleatorio, está condicionada por el entorno:

- Sector privado vs Público: Díaz-Madriz et al.⁷⁰, señala el alto consumo de Ceftriaxona en el sector privado con un 74,2% y de la Cefotaxima, ya que es el parenteral más usado en el sector público (53% del grupo de observación).
- Microbiota hospitalaria: MI5 recalca que el tratamiento depende de cada hospital, lo que justifica porque unos prefieren Ceftazidima(MI6) y otros Piperacilina-Tazobactam(MI4, MI5).

La F1 describe una jerarquía terapéutica basada en la observación del inventario y la prescripción. Para iniciar identifica la Levofloxacino y la Ceftriaxona como los fármacos de primera intención para un paciente en observación hospitalaria. El “As” bajo la manga para la multirresistencia es la combinación de Vancomicina + Meropenem o Ertapenem. Adicional, menciona que el Moxifloxacino es poco frecuente y se reserva para casos donde existen patologías crónicas (Asma/EPOC).

F1 menciona que cuando a un paciente se le debe enviar tratamiento domiciliario, se prefiere el Levofloxacino por la facilidad de administración oral. Sin embargo, hace énfasis en que, en el sector privado, la elección del esquema para multirresistencia depende directamente de la solvencia económica del paciente o su familia.

F3 menciona que a pesar de la variabilidad, suele ver dos esquemas en casos de multirresistencia:

- Tazocin (Piperacilina - Tazobactam): utilizado como base de tratamiento
- Cefepime: Una cefalosporina de 4ta generación que aparece como opción en sus registros de validación para multirresistencia.

F4 identifica fármacos que suelen ser el punto de partida antes de confirmar la multirresistencia total, o que se usan según la sensibilidad detectada:

- Cefotaxime/ Axtar: Una cefalosporina de tercera generación.
- Ampicilina + Sulbactam: Identifica esta combinación como un esquema recurrente.

- Penicilinas: Menciona que se utilizan poco, sin embargo, recalca que tiene lugar dependiendo estrictamente de la sensibilidad de la bacteria.

F5 menciona tres intervenciones esenciales para la supervivencia del paciente: oxigenoterapia, ventilación con soporte mecánico y terapia respiratoria.

F6 menciona que existen dos fases, la empírica y la dirigida. En la fase empírica inician con Ceftriaxona o Levofloxacin IV como cobertura inicial, una vez que el antibiograma revela la identidad bacteriana, se utilizan Vancomicina o Linezolid.

Según la información anterior, se puede observar que existe una coordinación directa en el manejo de la pirámide de antibióticos. Mientras el médico identifica la necesidad clínica de escalar hacia fármacos de reserva para salvar la vida del paciente, el farmacéutico valida que este escalamiento sea seguro.

Los farmacéuticos se aseguran de que esos “saltos” no dañen al paciente, monitorean la toxicidad renal y la velocidad de infusión para evitar reacciones adversas graves.

Ambos profesionales deben adaptar las guías internacionales (IDSA/ATS) a las limitaciones locales detectadas por Díaz-Madriz et al.:

- Ambos reconocen que el uso masivo de Ceftriaxona en el sector privado ha afectado las opciones iniciales, obligándolos a trabajar juntos en el uso de carbapenémicos.
- El médico propone el esquema ideal, pero el farmacéutico a menudo debe aterrizar esa propuesta a la solvencia económica del paciente (si hablamos del sector privado) o a la disponibilidad de inventario (sector público).

Al analizar la información recopilada, fue posible observar que el uso de antibióticos continúa siendo el elemento principal en el manejo de las infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes. Este comportamiento no resulta aislado, ya que coincide con lo descrito en guías clínicas internacionales como las desarrolladas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la American Thoracic Society (ATS), en las cuales se establece que, ante la sospecha de neumonía intrahospitalaria o asociada a ventilación mecánica, el

tratamiento debe iniciarse con antibióticos que permitan cubrir de manera amplia los posibles microorganismos implicados. Esto incluye tanto bacterias gram positivas como gram negativas, especialmente cuando existe riesgo de resistencia bacteriana.

Al contrastar estas recomendaciones con lo expresado por los médicos entrevistados, se pudo notar que en la práctica clínica existe una tendencia clara hacia el uso inicial de antibióticos de amplio espectro. Varios profesionales describieron que, ante la sospecha de infecciones respiratorias graves, el tratamiento se inicia sin esperar confirmación microbiológica, utilizando antibióticos como meropenem, ertapenem, piperacilina-tazobactam o ceftazidima. La repetición de estos fármacos en los distintos testimonios sugiere que su uso no responde a decisiones aisladas, sino a una práctica consolidada que busca disminuir el riesgo de complicaciones mientras se obtiene información más específica sobre el agente infeccioso.

Otro aspecto que llamó la atención durante el análisis fue la forma en que se aborda la cobertura frente a microorganismos gram positivos resistentes. Algunos médicos señalaron que, cuando existe sospecha de estafilococo resistente o cuando los resultados microbiológicos lo confirman, se incorporan antibióticos como vancomicina o linezolid. Este comportamiento coincide con lo descrito en las guías IDSA/ATS, donde se recomienda incluir estos fármacos en pacientes con factores de riesgo para este tipo de microorganismos. Más que tratarse de una aplicación estricta de protocolos, lo que se observa es una adaptación práctica de estas recomendaciones según la situación clínica que enfrenta cada paciente.

Durante el análisis también se evidenció que el uso de antibióticos no se mantiene fijo a lo largo del tratamiento, sino que se modifica según la evolución clínica del paciente. Algunos profesionales mencionaron que, en ciertos casos, el tratamiento puede iniciar con cefalosporinas de tercera generación asociadas a macrólidos, especialmente cuando la sospecha inicial no indica un alto riesgo de multirresistencia. Sin embargo, cuando el paciente no responde de forma adecuada o cuando los resultados microbiológicos revelan la presencia de bacterias resistentes, el esquema se ajusta hacia antibióticos de mayor potencia, como

carbapenémicos o quinolonas. Este tipo de decisiones refleja una forma de trabajo progresiva, donde cada ajuste terapéutico responde a la información clínica que se va generando.

Desde la perspectiva farmacéutica, se pudo identificar que el uso de antibióticos no solo depende de la indicación médica, sino también del seguimiento que se realiza durante su administración. Los farmacéuticos entrevistados señalaron que su participación se centra en verificar que el tratamiento se administre de forma segura, vigilando aspectos como la dosis, la función renal y la velocidad de infusión, sobre todo cuando se emplean antibióticos considerados de mayor riesgo. Este acompañamiento permite evitar complicaciones asociadas al tratamiento y contribuye a que los cambios terapéuticos se realicen de manera más segura.

Otro elemento que surgió durante el análisis fue la influencia del entorno hospitalario en la selección antibiótica. Algunos profesionales indicaron que la elección del tratamiento no depende únicamente del diagnóstico clínico, sino también del comportamiento microbiológico propio de cada hospital. La presencia de determinadas bacterias o patrones de resistencia en una institución puede condicionar la preferencia por ciertos antibióticos, lo que explica por qué algunos esquemas se repiten con mayor frecuencia en determinados contextos. Este aspecto evidencia que el manejo antibiótico no responde únicamente a lineamientos generales, sino que se ajusta a las características específicas del lugar donde se atiende al paciente.

En conjunto, lo observado permite comprender que el uso de antibióticos frente a infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes se desarrolla dentro de un proceso dinámico, donde las decisiones terapéuticas se construyen a partir de la sospecha clínica inicial, la evolución del paciente y los resultados microbiológicos obtenidos. Lejos de tratarse de esquemas rígidos, el tratamiento se adapta continuamente a las condiciones reales del paciente, manteniendo como prioridad la cobertura oportuna del agente infeccioso y la seguridad durante el proceso terapéutico.

4.1.2 Incorporación de terapias Adyuvantes No Antibióticas

Como parte del tratamiento de apoyo no antibiótico, el uso del mismo depende en gran medida del tipo de infección y de la zona afectada, siendo en la gran mayoría adyuvantes en casos que requieren liberar la vía aérea, tales como corticosteroides inhalados (beclometasona) y broncodilatadores como el salbutamol. De igual manera, se debe recalcar que el uso de estos coadyuvantes depende de las comorbilidades y padecimientos propios de cada paciente.

Entre los criterios que se utilizan para determinar el uso de adyuvantes se encuentra el grado de compresión del pecho, el grado de dificultad respiratoria que tenga el paciente, así como el grado de inflamación que presente en las vías respiratorias superiores¹⁶.

En países desarrollados se evidencia el uso de fagoterapia debido a su capacidad para revertir la resistencia contra los antibióticos cuando se desarrolla la resistencia a los bacteriófagos, además, la alta especificidad de los bacteriófagos para las células bacterianas se dice que puede estar relacionada con la disminución de los efectos secundarios en los pacientes. El uso de estas terapias se ha aplicado en animales que han apoyado la administración concomitante de bacteriófagos y antimicrobianos¹⁰². Este mecanismo ha sido descrito en la literatura como phage-antibiotic synergy, Fenómeno por el cual el uso combinado de fagos y antibióticos frecuentemente produce una eficacia mayor que cualquiera de los dos agentes de forma aislada.

Otro método utilizado, en países desarrollados, es el uso de los probióticos, microorganismos vivos, pueden utilizarse para diferentes infecciones. Esta alternativa ofrece dos ventajas: mitigar los patógenos resistentes a múltiples fármacos y promover la integridad y funcionalidad del microbioma intestinal¹⁰³.

A nivel local, el uso de probióticos es defendido por la farmacia clínica como una intervención esencial de protección colateral. F8 menciona que se utilizan para mitigar el impacto de los antibióticos de amplio espectro sobre la microbiota intestinal, con el fin de prevenir infecciones graves por *Clostridioides difficile*. Esta visión es compartida por los médicos entrevistados, específicamente M11, quien enfatiza que la estabilidad metabólica y biológica del paciente es un requisito previo para que el tratamiento antibiótico tenga éxito.

Adicionalmente a las terapias mencionadas, según la literatura, existen terapias basadas en nanopartículas, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y corticosteroides; estas se detallan a continuación:

Las nanopartículas constituyen una estrategia innovadora, se recomienda en contextos relacionados a infecciones respiratorias. Se trata de estructuras con dimensiones menores a 100 nanómetros que pueden estar compuestas por metales, polímeros o lípidos¹⁵. Según su composición, el mecanismo de acción varía, en algunos casos ejerce efecto antimicrobianos, generación de especies reactivas de oxígeno, algunas funcionan como sistemas de liberación dirigida de fármacos. Hoy en día, a nivel internacional se utilizan principalmente como terapia adyuvante en infecciones causadas por bacterias multirresistentes¹⁰⁴.

Los inmunomoduladores son agentes que modifican la respuesta del sistema inmunológico, estimulando o regulando²⁵. Estos fármacos actúan regulando la producción de citocinas proinflamatorias, mejorando la función de células inmunes o reduciendo la respuesta inflamatoria excesiva. Se ha aplicado en pacientes con infecciones severas, sepsis o neumonía grave. Su objetivo principal es apoyar a controlar la infección y reducir complicaciones.

Según F3 y F5, la inmunomodulación, se ha identificado en los registros de validación el uso de lisados bacterianos como Broncho-Vaxom y la suplementación con Vitamina D tras detectar déficits nutricionales mediante laboratorio con el fin de fortalecer la respuesta inmune innata del huésped.

Los anticuerpos monoclonales son proteínas hechas específicamente para reconocer y unirse a un antígeno determinado, como toxinas bacterianas, factores de virulencia o componentes estructurales del patógeno. Su mecanismo de acción consiste en neutralizar toxinas, bloquear la adhesión bacteriana a tejidos o facilitar la opsonización y eliminación del microorganismo por el sistema inmune¹⁰⁵.

Los corticosteroides son fármacos potentes con efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Se ha utilizado como terapia adyuvante para reducir la respuesta inflamatoria pulmonar. Su mecanismo consiste en inhibir la producción de citocinas proinflamatorias, disminuir la permeabilidad vascular y reducir el daño tisular secundario a la inflamación excesiva¹⁶.

En la práctica clínica costarricense, este uso se confirma mediante la experiencia de los especialistas. MI8 reporta el uso frecuente de metilprednisolona (Solumedrol) e hidrocortisona intravenosa en pacientes con compromiso severo o shock séptico para modular la cascada inflamatoria. Por su parte, F6 enfatiza que estos fármacos no solo reducen la inflamación, sino que son vitales para preservar la integridad funcional del tejido pulmonar, previniendo complicaciones estructurales como el neumotórax o el derrame pleural. Asimismo, F4 reporta el uso de esteroides inhalados como la budesónida para el control del edema local en la mucosa bronquial.

Adicional a las terapias antes mencionadas, los profesionales entrevistados mencionan la importancia de la fisioterapia respiratoria mediante dispositivos como el chaleco vibrador o el Acapella para la higiene bronquial (MI4). Un aporte de la farmacia clínica, mencionado por F6, es la inclusión de la espirometría de incentivo no sólo como diagnóstico, sino como terapia activa para fortalecer los músculos respiratorios, reduciendo así la dependencia del paciente al oxígeno externo.

Al revisar la información recopilada, se pudo identificar que la incorporación de terapias adyuvantes no antibióticas aparece vinculada principalmente a las condiciones clínicas específicas del paciente y al tipo de compromiso respiratorio presente. En la literatura

se describe que estas terapias se utilizan como complemento del tratamiento antibiótico, especialmente en situaciones donde existe inflamación de las vías respiratorias, acumulación de secreciones o dificultad ventilatoria. Dentro de este contexto, intervenciones como los broncodilatadores y los corticosteroides inhalados son señaladas como herramientas destinadas a mejorar la permeabilidad de la vía aérea y favorecer una ventilación más eficiente.

Esta descripción encuentra correspondencia con lo señalado por varios profesionales entrevistados, quienes indicaron que el uso de broncodilatadores y corticosteroides inhalados se asocia principalmente a pacientes que presentan signos de dificultad respiratoria o inflamación bronquial. Medicamentos como salbutamol, budesónida o beclometasona fueron mencionados como parte del manejo clínico en aquellos casos donde la presencia de secreciones o la sensación de compresión torácica limitan la respiración del paciente. A partir de estos aportes, se observa que estas terapias no se utilizan de manera generalizada, sino que su incorporación se relaciona directamente con la evaluación clínica individual.

Otro aspecto que surgió durante el análisis corresponde al uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con compromiso respiratorio severo. La literatura describe que estos medicamentos pueden emplearse con el objetivo de disminuir la respuesta inflamatoria excesiva que acompaña a infecciones pulmonares graves. De forma similar, algunos médicos entrevistados mencionaron el uso de metilprednisolona e hidrocortisona en pacientes con cuadros severos o en presencia de shock séptico, señalando que su uso se asocia a escenarios donde la inflamación pulmonar representa un riesgo adicional para la evolución clínica. Desde la perspectiva farmacéutica, también se hizo referencia a la necesidad de vigilar cuidadosamente la administración de estos fármacos, debido a los efectos que pueden generar sobre la respuesta inmunológica y el estado general del paciente.

Durante el análisis también se identificó la incorporación de probióticos como parte del manejo complementario en pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro. En la literatura se reconoce que estos microorganismos pueden contribuir a mantener la integridad

del microbioma intestinal, reduciendo el riesgo de complicaciones asociadas al tratamiento antimicrobiano prolongado. Esta información se relaciona con lo expresado por algunos farmacéuticos entrevistados, quienes señalaron que el uso de probióticos se implementa como una medida preventiva frente a alteraciones intestinales, particularmente en pacientes que reciben tratamientos antibióticos prolongados. De manera similar, algunos médicos mencionaron la importancia de mantener la estabilidad metabólica del paciente como parte del proceso terapéutico, lo que sugiere una visión del tratamiento que considera tanto el control de la infección como el equilibrio fisiológico general.

Al revisar la información disponible en la literatura, también se identificaron terapias emergentes descritas en contextos internacionales, como la fagoterapia, el uso de nanopartículas, los inmunomoduladores avanzados y los anticuerpos monoclonales. Estas estrategias se describen como alternativas que buscan apoyar el tratamiento antibiótico mediante mecanismos específicos, tales como la acción selectiva contra bacterias resistentes o la regulación de la respuesta inmunológica. Sin embargo, al contrastar esta información con los aportes obtenidos en las entrevistas, se observó que estas terapias no fueron mencionadas como parte del manejo rutinario dentro del entorno clínico local. Esta diferencia permitió reconocer que, aunque dichas terapias se describen en la literatura como opciones en desarrollo o aplicación en países con mayor disponibilidad tecnológica, su implementación en el contexto analizado no se encuentra aún integrada a la práctica habitual.

En relación con los inmunomoduladores, la literatura describe su uso como una estrategia destinada a fortalecer la respuesta inmunológica del huésped frente a infecciones severas. En las entrevistas realizadas, algunos profesionales farmacéuticos mencionaron el uso de lisados bacterianos y la suplementación con vitamina D en pacientes con deficiencias nutricionales identificadas mediante estudios de laboratorio. Estos aportes permitieron identificar la presencia de intervenciones dirigidas a mejorar la respuesta inmunitaria, aunque en formas que resultan más accesibles dentro del entorno clínico evaluado.

Además de las terapias farmacológicas, se identificó la presencia de intervenciones físicas orientadas a mejorar la función respiratoria del paciente. Algunos profesionales mencionaron el uso de fisioterapia respiratoria mediante dispositivos diseñados para facilitar la movilización de secreciones, así como herramientas destinadas a fortalecer los músculos respiratorios. Estas intervenciones fueron descritas como parte del proceso de recuperación, particularmente en pacientes que presentan dificultad para eliminar secreciones o mantener una ventilación adecuada.

A partir de los elementos revisados, se observa que la incorporación de terapias adyuvantes no antibióticas se encuentra influenciada tanto por las recomendaciones descritas en la literatura como por las condiciones reales del entorno clínico donde se desarrolla la atención del paciente. La presencia de ciertas terapias en la práctica diaria, junto con la ausencia de otras descritas en contextos internacionales, permite visualizar diferencias en la disponibilidad y aplicación de estas estrategias dentro del manejo de infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes.

4.1.3 Condiciones de aplicación y criterios de combinación

La selección del esquema antibiótico infecciones respiratorias nosocomiales no responde a una lógica arbitraria, sino una jerarquía clínica estructurada. Las guías ATS/IDSA para el manejo de adultos con neumonía intrahospitalario y neumonía asociada al ventilador establecen que las recomendaciones sobre el régimen empírico deben equilibrar dos objetivos en competencia: brindar cobertura antibiótica adecuada de forma temprana y evitar el tratamiento excesivo, que puede generar efectos adversos, infecciones por *Clostridioides difficile*, resistencia antimicrobiana y costos innecesarios¹⁰¹.

Uno de los ejes centrales para decidir si se combina o no cobertura anti-MRSA es la prevalencia local del microorganismo. La guía recomienda incluir un agente activo contra MRSA en el esquema empírico para neumonía asociada al ventilador únicamente en pacientes con factores de riesgo de resistencia antimicrobiana, en unidades donde más del 10-20% de los aislamientos de *S.aureus* sean resistentes a la meticilina, o en unidades donde

la prevalencia de MRSA es desconocida. En caso de requerirse cobertura, se recomienda vancomicina o linezolid. Para pacientes con neumonía intrahospitalaria, el umbral es similar: se sugiere cobertura anti- MRSA cuando el paciente ha recibido antibióticos intravenosos en los últimos 90 días, se encuentra hospitalizada en una unidad donde más del 20% de los aislamientos de *S.aureus* son resistentes a la meticilina, o cuando el paciente presenta alto riesgo de mortalidad, definido por necesidad de soporte ventilatorio o choque séptico¹⁰¹.

La presencia de *Pseudomonas aeruginosa* es el segundo criterio determinante para activar la terapia combinada. Para pacientes con neumonía asociada al ventilador, se sugiere prescribir dos antibióticos antipseudomónicos de diferentes clases únicamente en pacientes con factores de riesgo de resistencia, en unidades donde más del 10% de los aislamientos gram negativos son resistentes al agente considerado en monoterapia, o cuando no se dispone de datos locales de susceptibilidad antimicrobiana. En pacientes sin esos factores de riesgo, es suficiente un solo agente anti pseudo nómico. Para neumonía intrahospitalario, la lógica es equivalente: se recomienda doble cobertura antipseudomónica cuando el paciente recibió antibióticos intravenosos previos en los últimos 90 días o presenta alto riesgo de mortalidad; en los demás casos, un único agente es suficiente¹⁰¹.

Un principio transversal que articula todos los criterios anteriores es el uso del antibiograma institucional como guía. La guía ATS/IDSA recomienda que todos los hospitales generen y difundan periódicamente un antibiograma local, idealmente específico para su población de UCI, dado que los patrones de resistencia antimicrobiana pueden variar considerablemente entre países, regiones, hospitales e incluso entre distintas unidades dentro de un mismo hospital. Esta recomendación cobra especial relevancia en contextos con recursos limitados, donde la terapia empírica de amplio espectro no siempre es viable ni sostenible¹⁰¹.

Los criterios de combinación no son permanentes: la guía también establece cuándo debe reducirse la cobertura. Se sugiere que la terapia antibiótica sea desescalada en lugar de mantenerse fija, lo que implica pasar de un régimen empírico de amplio espectro a uno más

estrecho, ya sea combinando el agente antimicrobiano o pasando de terapia combinada a monoterapia, una vez que se dispone de los resultados del cultivo y el antibiograma. Asimismo, se recomienda un curso de 7 días de tratamiento antibiótico tanto para pacientes con ventilador como para pacientes con neumonía intrahospitalaria, independientemente de la etiología microbiana, salvo que la evolución clínica, radiológica o de laboratorio indique lo contrario¹⁰¹.

La terapia con fagos está ganando atención como tratamiento alternativo para las infecciones pulmonares debido a la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos y la disminución en el desarrollo de nuevos antibióticos. Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan y se multiplican dentro de las células bacterianas. Son abundantes y ubicuos en el medio ambiente natural. La terapia con fagos se clasifica en enfoques tradicionales y emergentes. La terapia tradicional con fagos implica el uso exclusivo de fagos como agentes terapéuticos para tratar infecciones bacterianas y puede dividirse a su vez en terapias con un solo fago y con múltiples fagos. La terapia emergente con fagos abarca tratamientos sinérgicos que combinan fagos con antibióticos.

La sinergia fago-antibiótico (PAS) pueden aumentar significativamente su producción de citofagosomas cuando se exponen a concentraciones subletales de antibióticos. La aplicación de fagos en combinación con antibióticos es actualmente uno de los enfoques más prometedores para abordar la resistencia a los antibióticos y representa un paso de transición de la terapia antibiótica convencional a la terapia con fagos. Se ha demostrado que el uso de combinaciones de fagos y antibióticos es más eficaz para eliminar gérmenes en biopelículas que los antibióticos solos. Curiosamente, algunos antibióticos podrían ser más efectivos a dosis más bajas cuando se emplean junto con los fagos. Además, la eficacia de los antibióticos en el tratamiento de infecciones por biopelículas aumenta considerablemente cuando se aplican los fagos antes que los antibióticos¹⁰⁶.

Los anticuerpos monoclonales actúan a través de diversos mecanismos, incluida la neutralización de factores de virulencia bacteriana (p. ej., toxinas y proteínas del sistema de

secreción) y la focalización de componentes estructurales como adhesinas de superficie o polisacáridos. Esta especificidad de acción reduce los efectos fuera de objetivo, minimiza la toxicidad en comparación con los antibióticos tradicionales y ayuda a preservar la microbiota del huésped, lo que potencialmente previene la propagación de organismos difíciles de tratar. Además, en pacientes inmunocomprometidos, los AcM podrían proporcionar protección pasiva, superando las deficiencias en las respuestas inmunitarias. Finalmente, los AcM generalmente tienen vidas medias más largas, requieren menos dosis y posiblemente mejoran el cumplimiento del paciente¹⁰⁵.

Las ventajas teóricas derivadas del empleo de terapias inmunomoduladoras en la neumonía grave se fundamentan en el conocimiento acumulado acerca del papel de la interacción huésped-patógeno en la patogénesis de la sepsis. Las moléculas liberadas por los microorganismos y desde el interior de las células dañadas (patrones moleculares asociados a patógenos y a daño, respectivamente) son capaces de inducir una respuesta inflamatoria deletérea al actuar como ligandos de diversos receptores involucrados en la respuesta innata. Entre estos destacan los receptores de tipo Toll (Toll-like receptor [TLR]) y de tipo Nod, y los receptores de manosa de tipo C. La liberación consiguiente de citoquinas (interleucina [IL]-1 β , IL-6 e IL-8, entre otras) genera un daño tisular que en el caso de neumonía puede evolucionar hacia un síndrome de distrés respiratorio agudo y conduce eventualmente a una situación de fracaso multiorgánico.

El estado hiperinflamatorio inducido por esta respuesta desregulada se acompaña además de una situación de inmunoparálisis y agotamiento (exhaustion) de la inmunidad celular. La relevancia clínica de este proceso se ha puesto ampliamente de manifiesto en la infección por SARS-CoV-2, en la que el uso de dexametasona y de agentes bloqueantes de IL-1 β e IL-6 ha sido efectiva para reducir la mortalidad en el contexto de EC en pacientes con neumonía y marcadores de inflamación elevados. Este beneficio contrasta llamativamente con la evidencia previa en pacientes con gripe, que aunque de peor calidad sugería un efecto negativo en términos de mortalidad y riesgo de sobreinfección asociado a la administración de esteroides adyuvantes¹⁰⁷.

Las nanopartículas antimicrobianas (NP) exhiben un potencial revolucionario contra las infecciones debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas que potencian la actividad antimicrobiana. Las NP antimicrobianas emplean diversos mecanismos y vías, incluyendo la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la disrupción de la membrana celular, el daño al ADN y las proteínas, la interferencia con las vías metabólicas y la cadena de transporte de electrones, lo que finalmente conduce a la muerte de la célula microbiana. Son más beneficiosas que los antibióticos convencionales y poseen una eficacia de amplio espectro con menor riesgo de resistencia¹⁰⁴.

Los mucolíticos mejoran la penetración de los antibióticos y alteran la integridad estructural de las biopelículas al dirigirse a componentes clave como polisacáridos extracelulares, proteínas y ADN. Por ejemplo, la degradación enzimática de matrices polisacáridas puede comprometer la barrera física del biofilm, desestabilizando así su estructura, promoviendo la difusión de antibióticos y mejorando la eficacia terapéutica. Por lo tanto, identificar potenciadores capaces de alterar la arquitectura de la biopelícula representa una estrategia prometedora y factible para potenciar la actividad antimicrobiana mientras se reduce la resistencia.

El ambroxol presenta un efecto sinérgico cuando se combina con antibióticos del grupo de las tetraciclinas. En particular, se observó que la combinación con tetraciclina y doxiciclina incrementó significativamente la actividad antibacteriana frente a bacterias multirresistentes¹⁰⁸.

La N-acetilcisteína (NAC) y el clorhidrato de ambrosol (AMB) son agentes mucoactivos comúnmente utilizados para tratar enfermedades respiratorias inferiores caracterizadas por una producción excesiva de moco en las vías respiratorias, incluyendo fibrosis quística y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además, la NAC y la AMB han recibido atención por sus efectos antimicrobianos, además de sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

Cabe destacar que la AMB combinada con el fármaco antifúngico Fluconazol (FLC) ha demostrado efectos sinérgicos contra *C. albicans* resistente y biofilms en diversas etapas del desarrollo. El mecanismo sinérgico propuesto implica que la AMB inhibe la actividad de las bombas de transporte de fármacos en *C. albicans* resistente, elevando así la concentración intracelular de FLC¹⁰⁹.

Los probióticos y simbióticos se utilizan cada vez más en el ámbito clínico. Un creciente número de estudios ha informado que la adición de probióticos o simbióticos exógenos puede reducir la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) y mejorar el pronóstico de los pacientes en la UCI, se orienta principalmente como estrategia preventiva y coadyuvante en pacientes de UCI, donde existe alto riesgo de colonización por patógenos resistentes¹¹⁰.

Para la nutrición parenteral se debe hacer una evaluación individualizada, considerando la situación particular de cada paciente y los beneficios que obtendrá para su recuperación. Las indicaciones son: a) cuando la NE está contraindicada o no es factible, especialmente en pacientes con desnutrición o en riesgo nutricional alto y con pronóstico de estancia prolongada en la UCI, b) en caso exista intolerancia alimentaria grave c) cuando al cuarto día el aporte enteral cubra menos del 60 % de los requerimientos y d) en pacientes de edad avanzada y con alto riesgo de broncoaspiración, debido a la posibilidad de desarrollar una neumonía aspirativa.

La administración de nutrientes al intestino favorece al sistema inmunitario, sin embargo, la nutrición parenteral está indicada en caso que todos los esfuerzos dirigidos a administrar alimentación enteral hayan fracasado¹¹¹.

La fisioterapia respiratoria fue aplicada en pacientes con infección pulmonar grave, ventilación mecánica y signos de compromiso respiratorio, lo que sugiere que esta terapia se indica principalmente en situaciones clínicas severas asociadas a insuficiencia respiratoria y colonización por bacterias resistentes.

La fisioterapia respiratoria se utilizó como terapia adyuvante junto con el tratamiento estándar para sepsis e infecciones pulmonares, lo que incluyó antibióticos dirigidos contra bacterias resistentes y soporte ventilatorio. Esta combinación permitió mejorar los resultados clínicos, sugiriendo que la terapia respiratoria puede potenciar la eficacia de otros tratamientos antimicrobianos¹¹².

El primer criterio identificado de manera transversal en los testimonios es el perfil clínico del paciente, entendido como el conjunto de variables que determinan tanto la indicación de una terapia adyuvante como la elección de cuál de ellas utilizar. MI4 y MI8 coinciden en que la presencia de Bronco obstrucción, especialmente en pacientes con antecedentes de asma o EPOC, es la condición que con mayor frecuencia desencadena la incorporación de broncodilatadores como el salbutamol y esteroides inhalados como la budesónida. En estos casos, la terapia adyuvante no se añade como complemento genérico al antibiótico, sino como respuesta específica a una alteración funcional de la vía aérea que la terapia antibiótica por sí sola no resuelve. De manera similar, MI8 precisa que los corticosteroides sistémicos, hidrocortisona o metilprednisolona, Se reservan para cuadros de neumonía severa con inestabilidad hemodinámica o requerimiento de soporte ventilatorio avanzado, lo que indica que la gravedad del compromiso respiratorio y la presencia de shock séptico funcionan como umbrales clínicos que habilitan el uso de esta categoría de adyuvantes. Este criterio de gravedad como disparador de la combinación terapéutica es coherente con la lógica de escalonamiento que garantiza caracteriza el manejo antibiótico, y sugiere que la adición de adyuvantes sigue una jerarquía implícita: a mayor compromiso sistémico, mayor probabilidad de que se incorporen intervenciones de soporte complementario.

Un segundo criterio identificado es el el manejo de secreciones como identificación específica para la incorporación de mucolíticos y fisioterapia respiratoria. MI8 señala que el uso de N-acetilcisteína y otros mucolíticos se activa cuando el paciente presenta mal manejo de secreciones, es decir, cuando la acumulación de moco en la vía aérea representa un obstáculo para la ventilación y para la eficacia del tratamiento antibiótico. Esta indicación es

respaldada también por MI4, quien menciona que el uso de dispositivos de fisioterapia respiratoria: chaleco vibrador, acapella, espirómetro de incentivo, son herramientas orientadas específicamente a facilitar el aclaramiento bronquial y reducir la dependencia del paciente al oxígeno externo. Lo que esto se estimó en el revelado es que la combinación es aleatoria: existe una correspondencia entre el tipo de compromiso respiratorio presente y la categoría de adyuvante seleccionada, aunque esta correspondencia opera de forma tácita, sustentada en el conocimiento clínico del profesional, más que en un algoritmo de decisión formalizado.

Un tercer criterio, señalado con especial claridad por MI7, introduce una dimensión que trasciende el cuadro infeccioso agudo: el control de las comorbilidades como condición habilitante para la eficacia del tratamiento combinado. MI7 plantea que antes de evaluar la incorporación de adyuvantes específicos, es necesario garantizar el control adecuado de condiciones como la diabetes, la insuficiencia renal y la anemia, dado que la hiperglicemia no controlada exacerba el proceso infeccioso y la anemia compromete la respuesta inmune. En esta misma línea, menciona la suplementación de vitamina D e hierro como intervenciones adyuvantes de soporte que potencian la capacidad defensiva del organismo frente a la infección. Esta perspectiva amplía el concepto de terapia combinada más allá de la combinación fármaco-dispositivo, incorporando la estabilización metabólica y nutricional del paciente como un componente terapéutico activo cuya omisión puede comprometer el resultado clínico global.

Desde la perspectiva farmacéutica, F1 y F3 identifican criterios adicionales de naturaleza farmacológica que condicionan la viabilidad de la combinación terapéutica. F1 señala que antes de incorporar cualquier adyuvante es indispensable verificar el perfil de alergia del paciente y las contraindicaciones específicas: el caso de los esteroides en pacientes con síndrome de cushing, o de los inmunosupresores en pacientes con trasplante pulmonar, ilustra como la presencia de ciertas condiciones preexistentes puede hacer que un adyuvante indicado clínicamente resulte contraindicado en ese paciente particular. F3, por su parte, proponen criterio de estratificación sindrómica para la selección del adyuvante: la

acumulación de secreciones orienta hacia mucolíticos y fisioterapia respiratoria; la inmunosupresión, hacia inmunonutrición, Vitaminas y probióticos; la inflamación activa, así esteroides; y la sospecha de componente viral asociado, hacia la valoración de antivirales combinados con adyuvantes sistomáticos. Este esquema de estratificación, aunque no está formalizado como protocolo institucional, representa una lógica de decisión estructurada que podría constituir la base para el desarrollo de guías locales de combinación terapéutica.

Finalmente un cuarto criterio que emerge con fuerza del análisis en la disponibilidad institucional y la solvencia económica del paciente como condicionante externo de la combinación terapéutica. F1 explícita que en el contexto privado, la prescripción en ciertos adyuvantes, en particular los de mayor costo, como el ertapenem domiciliario o algunos mucolíticos de marca, está supeditada a la capacidad económica de la familia, lo que introduce una variable de inequidad en el acceso a las combinaciones más completas. MI8, desde la perspectiva médica, coincide al señalar que algunos dispositivos de terapia respiratoria no están disponibles en todos los centros, especialmente en hospitales públicos con menor dotación de personal de terapia respiratoria. Esta dimensión de la disponibilidad no es un detalle marginal: es en un sistema donde la combinación terapéutica depende del criterio individual y no de un protocolo estandarizado, la disponibilidad real de los recursos actúa como filtro que determina qué combinaciones son efectivamente posibles en cada contexto, con independencia de lo que la evidencia recomiende. La convergencia de estos criterios: perfil clínico, tipo de compromiso respiratorio, control de comorbilidades, contraindicaciones individuales y disponibilidad de recursos, configura el mapa real de las condiciones que en la práctica costarricense determinan cuándo, cómo y con qué se combinan las terapias adyuvantes no antibióticas en el manejo de las infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes.

Al revisar la literatura y los testimonios de los profesionales, queda claro que añadir terapias no antibióticas en el manejo de infecciones respiratorias hospitalarias resistentes no responde a un protocolo único o rígido, sino a necesidades clínicas muy concretas. La decisión de combinar fármacos o medidas adicionales con los antibióticos surge como una

respuesta directa al estado del paciente, al tipo de problema respiratorio que presenta y a cómo evoluciona el cuadro infeccioso.

Uno de los factores que más influyen al tomar esta decisión es la gravedad del caso. La literatura muestra que, al igual que al elegir el tratamiento antibiótico base se sigue una lógica de ir más allá cuando hay riesgo de resistencia, soporte ventilatorio, choque séptico o una alta probabilidad de mortalidad, con las terapias adyuvantes ocurre algo similar. Los profesionales coinciden en que la probabilidad de sumar intervenciones complementarias aumenta conforme el paciente está más inestable. Existe ahí una jerarquía implícita: a mayor compromiso sistémico y respiratorio, más necesaria se vuelve la intervención extra.

Otro punto clave es el tipo de alteración respiratoria que predomina. Cuando el paciente sufre de bronco obstrucción, la tendencia es incorporar broncodilatadores y esteroides inhalados; si, por el contrario, lo que destaca es una inflamación severa con deterioro hemodinámico o necesidad de ventilación avanzada, el enfoque se desplaza hacia los corticosteroides sistémicos. Los datos sugieren que el tratamiento no se elige solo por el germen aislado, sino por la respuesta del cuerpo frente a la infección. Se busca el adyuvante que ataca precisamente el componente fisiopatológico que el antibiótico, por sí solo, no está logrando cubrir.

También se identifica como condición importante el manejo de las secreciones y la permeabilidad de la vía aérea. Tanto los textos analizados como los expertos señalan que los mucolíticos y la fisioterapia respiratoria se usan cuando hay dificultad para movilizar moco o el aclaramiento bronquial está limitado. Aquí, la combinación no busca solo tratar la infección, sino acondicionar el entorno respiratorio para que el tratamiento principal sea más eficaz. Se ha observado que los mucolíticos pueden ayudar a romper biopelículas, favoreciendo que el antibiótico penetre mejor, mientras que la fisioterapia es casi una norma en cuadros graves con ventilación mecánica. Esto refuerza que gran parte de la estrategia terapéutica depende de la funcionalidad respiratoria real del paciente y no solo del perfil microbiológico.

A esto se suma el estado general del paciente y el control de sus comorbilidades. Condiciones como diabetes mal controlada, anemia, insuficiencia renal o desnutrición influyen decisivamente en la elección de añadir probióticos, vitaminas o medidas de inmunonutrición. En estos casos, la lógica de combinación va más allá del foco infeccioso agudo; se reconoce que la respuesta al tratamiento depende de la estabilidad metabólica e inmunológica del paciente. Es una perspectiva que amplía la terapia combinada, enfocándola hacia un manejo más integral que favorezca la recuperación clínica.

La seguridad del paciente funciona, además, como un filtro de selección. Antes de aplicar cualquier adyuvante, hay que evaluar alergias, posibles interacciones y condiciones previas que puedan alterar la relación riesgo-beneficio. Esto es crítico en tratamientos como corticosteroides o inmunomoduladores, donde el beneficio esperado depende de una selección adecuada. En la práctica, no basta con que una terapia tenga respaldo teórico; debe ser viable y segura para el caso concreto. La combinación terapéutica se define, por tanto, también por la viabilidad real del tratamiento.

Un aspecto relevante detectado en el análisis es que la combinación terapéutica no depende solo del criterio médico, sino de la disponibilidad de recursos. Ciertos dispositivos de terapia respiratoria, mucolíticos específicos o terapias más complejas no están disponibles en todos los centros, y el acceso a ellos a menudo está condicionado por la infraestructura institucional o la capacidad económica. Esto significa que la combinación aplicada no siempre es la ideal según la evidencia, sino la que resulta posible dentro del contexto asistencial concreto. La realidad del hospital actúa como un filtro práctico que define qué se puede integrar realmente al manejo del paciente.

Respecto a terapias más avanzadas, como la fagoterapia, anticuerpos monoclonales o nanopartículas, la literatura presenta mecanismos prometedores y posibles beneficios para combatir la virulencia y las biopelículas. Sin embargo, en el análisis de este grupo, lo que destaca es que sus condiciones de aplicación no están consolidadas en la práctica diaria local. Esto marca una brecha importante frente a terapias como los mucolíticos, la fisioterapia o el

soporte nutricional, cuyos criterios de uso son claros. La triangulación de datos muestra que no todas las terapias están al mismo nivel: algunas responden a criterios clínicos ya establecidos, mientras que otras permanecen en un plano más investigacional.

Al analizar la información, se observa que los criterios para aplicar terapias adyuvantes no antibióticas se organizan en torno a cinco factores: la gravedad del cuadro, el tipo de compromiso respiratorio, el manejo de secreciones, el control de comorbilidades y la disponibilidad de recursos. Estos elementos determinan cuándo se añade un tratamiento, cuál se elige y con qué se combina. Es una toma de decisiones que intenta responder de forma racional a las necesidades inmediatas del paciente, apoyándose en el juicio profesional y ajustándose a las posibilidades reales del entorno hospitalario.

4.2 Comparar la evidencia clínica y los marcos de utilización de terapias adyuvantes no antibióticas en países desarrollados contextualizando eficacia, seguridad y el rol del profesional en farmacia en la validación y seguimiento.

El análisis comparativo se estructura en torno a tres dimensiones interdependientes que, en conjunto, permiten caracterizar la brecha existente entre la práctica costarricense y los modelos internacionales de referencia. La primera dimensión aborda la evidencia clínica y la seguridad terapéutica disponible para las distintas categorías de terapias adyuvantes no antibióticas, contrastando el estado del conocimiento científico internacional con la valoración que de ese mismo cuerpo de evidencia realizan los profesionales médicos y farmacéuticos del contexto local.

La segunda dimensión examina los marcos institucionales y los protocolos de uso que en países desarrollados como España, Estados Unidos y Canadá regulan la incorporación de estas terapias en la práctica hospitalaria, frente a la ausencia de lineamientos equivalentes en las instituciones costarricenses participantes.

La tercera dimensión centra la atención en el rol del profesional en farmacia como actor clave en la validación terapéutica y la farmacovigilancia, analizando las diferencias entre el modelo clínico estructurado que caracteriza a los sistemas avanzados y la función predominantemente operativa y reactiva que se documenta en el contexto nacional.

La articulación de estas tres dimensiones no es arbitraria: refleja una hipótesis analítica según la cual la debilidad en cada una de ellas se refuerza mutuamente, de modo que la ausencia de evidencia sistematizada alimenta la falta de protocolos, y la falta de protocolos limita el alcance de la intervención farmacéutica, perpetuando un ciclo que solo puede interrumpirse mediante intervenciones simultáneas en los tres planos.

4.2.1 Evidencia clínica y seguridad terapéutica.

En sistemas de salud de países desarrollados como España, la implementación de terapias adyuvantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves suele estar respaldada por protocolos clínicos formalmente establecidos y sistemas estructurados de farmacovigilancia. Estos contextos permiten no solo evaluar la eficacia clínica de cada una de las intervenciones, sino también monitorear su perfil de seguridad y costo-efectividad mediante herramientas de seguimiento¹¹³.

En países desarrollados sobre el uso de terapias adyuvantes es el expuesto por Anastassopoulou C, et al.¹⁰². En su estudio sobre la combinación de fagos y antibióticos contra patógenos gramnegativos multirresistentes, los autores subrayan la falta de evidencia científica robusta. Destaca que, hasta la fecha, solo se han publicado unos pocos informes clínicos sobre el uso de bacteriófagos en el tratamiento de infecciones por *K. pneumoniae* multirresistentes y señalan la ausencia de ensayos controlados aleatorizados para comparar la eficacia de las terapias con fagos con la terapia antibiótica estándar.

En general, los anticuerpos monoclonales contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus spp.* mostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad prometedores. Los estudios de profilaxis con suvatroxumab, rivabazumab, gremubamab y pagibaximab

sugirieron tendencias hacia una menor incidencia de neumonía o sepsis, aunque sin significación estadística consistente.

La eficacia clínica de panobacumab se evaluó en un estudio de fase II en 18 pacientes críticos con neumonía por PA (serotipo O11) adquirida en el hospital (HAP), 15 de los cuales estaban afectados por neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP). En el análisis por intención de tratar de 17 pacientes, 14 de 17 pacientes (82,4 %) sobrevivieron hasta el día 30, y 11 de 17 (64,7 %) lograron la resolución clínica, lo que sugiere un perfil de eficacia potencialmente favorable a pesar de la ausencia de un brazo comparador. Se produjeron recaídas en dos pacientes, con una tasa de curación general alta¹⁰⁵.

En un estudio previo de fase I con 32 voluntarios sanos se observaron resultados similares en cuanto a la seguridad del fármaco, con eventos adversos (EA) de leves a moderados en el 25 % de los participantes, ningún evento adverso grave (EAG) y ninguna formación de anticuerpos antidrogas (ADA). El mismo estudio evaluó la farmacocinética en dosis crecientes, y panobacumab mostró una farmacocinética lineal con una vida media de 70 a 95 h¹⁰⁵.

La eficacia de rivabazumab se evaluó en un ensayo de fase IIA aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron pacientes con ventilación mecánica colonizados por PA. La incidencia de neumonía por PA fue menor en los grupos tratados con rivabazumab (33% para 3 mg/kg, 31% para 10 mg/kg) en comparación con el grupo placebo (60%) a los 28 días posteriores a la infusión. Esto corresponde a una reducción del riesgo relativo de aproximadamente el 47%¹⁰⁵.

Entre los 85 pacientes que recibieron 1500 mg de gremubamab, la incidencia de neumonía nosocomial por PA al día 21 fue del 22,4%, en comparación con el 18,1% en el grupo placebo (IC del 80%: -83,8%, 16,8%; $p = 0,49$), lo que indica que no hubo una reducción significativa en la incidencia de neumonía. En cuanto a la seguridad, el estudio encontró que gremubamab fue bien tolerado, sin eventos adversos graves ni problemas de seguridad¹⁰⁵.

Los anticuerpos monoclonales (AcM) se muestran prometedores como un nuevo enfoque terapéutico contra bacterias críticas, caracterizados por su alta especificidad, larga vida media y potencial para ser utilizados en inmunoterapia pasiva, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, existen varios desafíos que deben abordarse para mejorar su aplicación clínica. Si bien estos tratamientos generalmente presentan un perfil de seguridad favorable, su eficacia sigue siendo inconsistente. Esto probablemente se deba a factores como la diversidad de patógenos, la heterogeneidad de los pacientes y las limitaciones en el diseño de los ensayos¹⁰⁵.

Varios estudios de intervención han evaluado el papel de los esteroides en la NAC. Comunicaron los resultados de un EC en el que pacientes con formas graves y niveles elevados de proteína C reactiva (> 15 mg/dl) fueron aleatorizados en las primeras 36 horas de ingreso a recibir metilprednisolona (0,5 mg/kg cada 12 horas) o placebo durante 5 días. La tasa de fracaso terapéutico se redujo de forma significativa en el grupo experimental respecto al de control, sin diferencias en la mortalidad intrahospitalaria. Un metaanálisis basado en 10 EC publicados hasta enero de 2018 (con un total de 665 pacientes) confirmó que el tratamiento adyuvante con esteroides se asociaba a una reducción en la mortalidad de cualquier causa, la incidencia de shock séptico y la necesidad de ventilación mecánica, así como a menores niveles de proteína C reactiva a lo largo del seguimiento¹⁰⁷.

Este beneficio parecía más evidente con el uso de dosis bajas o intermedias (≤ 86 mg de prednisona o equivalente) durante más de 5 días. Hay que señalar, no obstante, que todos estos estudios adolecían de un reducido tamaño muestral, por lo que la calidad de esta evidencia resultaba discutible. De hecho, ni las guías ATS/IDSA para la NAC publicadas en 2007 ni las de NAH/NAVM de 2016 hicieron mención expresa al tratamiento con esteroides (con excepción de los pacientes con shock séptico e insuficiencia suprarrenal)¹⁰⁷.

La administración de inmunoglobulinas policlonales podría ser útil como terapia inmunomoduladora en la NAC grave, aun en ausencia de hipogammaglobulinemia de base. Sin embargo, un estudio retrospectivo multicéntrico japonés no mostró diferencias en la

mortalidad o en la evolución en la UCI en pacientes inmunocompetentes con NAC y shock séptico que recibieron hasta 5 g diarios de inmunoglobulinas durante 3 días en comparación con un grupo control emparejado mediante un score de propensión⁶⁴. El uso de un preparado enriquecido en IgM («Trimodulin») a dosis de 42 mg/kg/día durante 5 días tampoco se asoció a un mayor número de días libres de ventilación mecánica invasiva o de soporte con fármacos vasoactivos en un EC en fase 2 realizado en pacientes críticos con NAC grave⁶⁵. Un análisis post hoc de este estudio sugirió, no obstante, una normalización más rápida del recuento de neutrófilos y de los reactantes de fase aguda en el brazo de Trimodulin, así como un posible beneficio clínico circunscrito al subgrupo de pacientes con niveles bajos de IgM y elevados de proteína C reactiva en el momento del reclutamiento¹⁰⁷.

Un estudio fabricó nanocompuestos combinando óxido de grafeno reducido (RGO) con óxidos metálicos como óxido de plata (AgO), óxido de níquel (NiO) y óxido de zinc (ZnO). Los materiales mostraron fuertes actividades antibacterianas y antifúngicas contra patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Candida albicans*, con una inhibición antibiopelícula superior al 90%. Los nanocompuestos también alteraron las membranas celulares bacterianas, provocando la muerte celular, lo que resalta su potencial en el combate de cepas microbianas resistentes¹⁰⁴.

El ambróxol clorhidrato (ABH) surge como el óptimo efectivo, rompiendo la estructura del biofilm a 0,7 mg/mL y logrando un 50 % de concentración inhibitoria en 8 horas. El ABH aumentó la actividad antibiofilm de tetraciclina y doxiciclina *in vitro*, reduciendo su IC₅₀ valores del 98,9 % y 98,6 %, respectivamente, frente a biopelículas preformadas de MDR-KP en comparación con la monoterapia. Además, la excelente compatibilidad física y química entre la ABH y la tetraciclina o doxiciclina proporciona una base estable para la coadministración *in vivo*. *In vivo*, la combinación alivia la inflamación pulmonar, reduce la carga bacteriana y los niveles de factores inflamatorios, y no muestra toxicidad tisular¹⁰⁸.

N-acetilcisteína y ambroxol modificaron la estructura del biofilm bacteriano y permitieron que los bacteriófagos actuaran con mayor eficacia sobre las bacterias, entre ellas *Klebsiella Pneumoniae* y *Pseudomonas Aeruginosa*. Se indica que la combinación de estos agentes produjo una reducción significativa en el número de bacterias viables en comparación con los tratamientos administrados de manera individual.

Los mucolíticos evaluados presentan un perfil de seguridad previamente documentado en el ámbito clínico, lo que respalda su posible incorporación en esquemas terapéuticos combinados. Durante la evaluación experimental realizada, la utilización conjunta de N-acetilcisteína y ambroxol con bacteriófagos no mostró efectos adversos significativos, lo que sugiere que estas combinaciones pueden emplearse dentro de parámetros seguros cuando se utilizan bajo condiciones controladas¹⁰⁹.

La creciente evidencia con los probióticos indica firmemente que la eficacia depende en gran medida de tres factores clave: la especificidad de la cepa probiótica, la duración de la intervención y la dosis diaria (unidades formadoras de colonias, UFC).

Las complicaciones bien documentadas incluyen bacteriemia, fungemia y sepsis asociadas a probióticos, especialmente en pacientes con catéteres venosos centrales permanentes o integridad intestinal comprometida. Estos eventos enfatizan que el uso de probióticos en la UCI exige una selección meticulosa de cepas, un comportamiento no patógeno comprobado, ausencia de genes de resistencia a antibióticos transferibles y un estricto control de calidad de grado farmacéutico¹¹⁰.

Existe evidencia acerca del impacto positivo que tiene la instauración de un soporte nutricional especializado en los pacientes con infección severa por SARS-CoV-2. La nutrición es esencial para preservar las funciones en el organismo, en este caso la función respiratoria, y así atravesar el curso de la enfermedad. El soporte nutricional debe ser apropiado durante todo el proceso de la infección, con el propósito de reducir las complicaciones, la estancia hospitalaria y la mortalidad. Por lo anterior, se considera importante integrar la información científica disponible acerca del abordaje nutricional en

pacientes con infección severa por SARS-CoV-2, para guiar la prescripción del soporte nutricional especializado.

La detección temprana de los pacientes en riesgo de malnutrición o con malnutrición es crucial para realizar un tratamiento nutricional adecuado y oportuno. Estos pacientes presentan un periodo de ayuno inicial (por inapetencia, cuadro gastrointestinal, anosmia, etc.) que se puede alargar por la necesidad de ventilación mecánica no invasiva y que, sumado al hecho de precisar ingreso en la unidad de cuidados intensivos, les confiere ser considerados pacientes con alto riesgo nutricional¹¹¹.

El estudio reporta que la fisioterapia pulmonar dirigida redujo significativamente la mortalidad y la duración de ventilación mecánica en pacientes con infección pulmonar causada por *Acinetobacter baumannii*, una bacteria multirresistente frecuente en infecciones respiratorias hospitalarias. Los pacientes que recibieron fisioterapia respiratoria adicional mostraron una menor mortalidad en UCI y a 28 días, así como una reducción en el tiempo de ventilación mecánica en comparación con aquellos que recibieron tratamiento estándar. Durante el desarrollo del estudio, los pacientes que recibieron fisioterapia respiratoria no presentaron eventos adversos atribuibles a la terapia, lo que sugiere que su aplicación fue bien tolerada dentro del contexto clínico evaluado¹¹².

Los broncodilatadores mejoran el flujo aéreo y favorecen la ventilación en pacientes con obstrucción respiratoria y son fundamentales en salas UCI y salas de medicina interna, además que presentan un perfil de seguridad bien establecido, ya que son fármacos ampliamente utilizados en el manejo de obstrucción bronquial y, lo que respalda su uso clínico seguro bajo monitoreo adecuado¹⁶.

Además, se destaca que estos fármacos han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades respiratorias con una adecuada tolerabilidad, lo que respalda su potencial uso como terapias adyuvantes en infecciones respiratorias asociadas a bacterias resistentes. Esta evidencia permite considerar que la incorporación de mucolíticos en terapias

combinadas podría realizarse sin comprometer la seguridad del paciente, siempre que se respeten las indicaciones clínicas y las condiciones de uso establecidas.

En contraste con la mayoría de casos de países desarrollados, las percepciones de los médicos entrevistados para esta investigación evidencian una realidad más variable en el contexto costarricense. Según el médico MI1, reconoce que en Costa Rica existe respaldo científico a favor del uso de terapias adyuvantes no antibióticos en infecciones respiratorias graves, destacando su utilidad clínica; sin embargo, menciona que existe una limitación asociada al acceso y disponibilidad en el contexto hospitalario, lo cual introduce una barrera estructural que no necesariamente está vinculada a la evidencia, sino a factores de recursos.

Por su parte, MI2 plantea que la evidencia científica disponible depende del tipo de terapia adyuvante utilizada. Señaló que las terapias inhaladas, cuentan con evidencia clara en cuanto a mejoría clínica y resolución del cuadro, aunque no necesariamente en la reducción de mortalidad. Además, señaló que los esteroides en neumonías graves, adquiridas en la comunidad o asociadas a ventilador, existen varios estudios controlados que demuestran el beneficio en la utilización.

La *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR) complementa la visión de MI2 al subrayar que el manejo óptimo de las patologías respiratorias, especialmente en cuadros de neumonía requiere un abordaje multidisciplinar. Según las guías de SEPAR, la fisioterapia respiratoria se posiciona como una intervención esencial para optimizar la mecánica ventilatoria y facilitar el drenaje de secreciones. Se sugiere que existe evidencia científica para respaldar que el éxito terapéutico reside en la sinergia entre el control inflamatorio mediante medicamentos y la mejora funcional mediante la fisioterapia respiratoria¹¹⁴.

Un poco más escéptico, MI3 tuvo una postura crítica respecto a la solidez de la evidencia científica disponible. Señaló que pese a años de investigación, no existen estudios de gran magnitud que demuestren de manera clara el beneficio clínico de estas terapias, lo que mantiene el tema en debate dentro de la comunidad médica. Sugiere una valoración de

la evidencia limitada. Similar con MI5, reconoce la existencia de estudios como respaldo, pero señalando que su fortaleza metodológica no alcanza niveles altos de recomendación. Finalmente, MI6 considera que la evidencia sobre el uso de terapias es limitada y, en muchos casos, extrapola de otros tipos de infecciones respiratorias, reconociendo la ausencia de literatura dirigida a infecciones respiratorias graves por bacterias resistentes.

Al analizar las respuestas de los farmacéuticos ante la misma pregunta sobre evidencia científica, se observa un patrón aún más marcado de incertidumbre respecto al nivel de evidencia científica. Varios profesionales (F3,F5 y F6) manifestaron desconocer el grado de evidencia científica disponible al momento de la entrevista. F6, en particular, indicó que muchas decisiones se fundamentan en la respuesta clínica del paciente más que en guías específicas, reconociendo que frecuentemente se “toman prestadas” recomendaciones de patologías como asma o EPOC para aplicarlas en infecciones respiratorias graves.

Otros farmacéuticos (F2 y F3), asociaron la evidencia al uso protocolizado de nebulizaciones, broncodilatadores y esteroides, basando su percepción en la práctica hospitalaria y en la formación académica recibida. Por su parte, F4 mostró seguridad al mencionar evidencia en el uso de mucolíticos como ambroxol, sin nivel de detalle.

Mientras los médicos costarricenses entrevistados presentan una valoración a la evidencia científica, entre moderada y limitada, los farmacéuticos evidencian una brecha más amplia en el conocimiento formal del nivel de evidencia. Predomina una práctica basada en la experiencia clínica, protocolos institucionales y extrapolación de recomendaciones provenientes de otras guías clínicas, no especificadas.

Esta diferencia es relevante si se contrasta con modelos internacionales, donde la implementación de terapias adyuvantes suele ir acompañada de evaluación estructurada de interacciones farmacológicas, análisis microbiológicos, estudios clínicos y documentación sistemática de resultados y eventos adversos.

Al comparar lo que dice la literatura científica con lo que cuentan los médicos y farmacéuticos en su día a día, se nota que la confianza en los tratamientos auxiliares no es

igual para todos; en realidad, todo depende de qué tratamiento estemos hablando y en qué situación se encuentre el paciente. Mientras que los estudios suelen mostrar resultados positivos en entornos controlados, los profesionales valoran más lo que ven directamente en sus pacientes y si esas opciones realmente están disponibles o son seguras en su hospital.

Sobre la fagoterapia, los estudios describen casos donde el uso de fagos junto con antibióticos ayudó a salvar infecciones que ya no respondían a nada más. Sin embargo, la mayoría de estos casos son de uso compasivo o estudios muy cerrados, lo que indica que todavía estamos en una fase experimental. Esto coincide con lo que piensan muchos especialistas: aunque suena muy prometedor, no lo usan en la rutina diaria porque faltan estudios grandes y, sencillamente, no es algo que tengan a mano en la farmacia del hospital. Se reconoce que la evidencia existe, pero se ve como algo insuficiente para aplicarlo de forma general.

Algo similar ocurre con los anticuerpos monoclonales. Por un lado, la investigación dice que son seguros y tienen resultados interesantes al principio, pero luego, en la práctica, se ve que no siempre marcan una diferencia clara frente a otros tratamientos. Los profesionales comentan que, con estas terapias más avanzadas, suelen guiarse más por cómo responde el paciente que por una guía de uso establecida. Al final, se nota que hay una mezcla entre resultados que ilusionan y una prudencia lógica de los médicos a la hora de aplicarlos.

En el caso de los inmunomoduladores, como los corticoides, los estudios sugieren que ayudan en neumonías graves, reduciendo la necesidad de ventilación o incluso la mortalidad. Pero también es cierto que muchos de esos estudios tienen fallos de diseño o son grupos muy pequeños. Esto se refleja en la opinión de los médicos: saben que hay base científica para usarlos, pero van con pies de plomo. No los indican a cualquiera; prefieren evaluar cada caso clínico con mucho cuidado antes de decidir.

Las nanopartículas antimicrobianas son otro caso curioso. La literatura muestra que, en el laboratorio, funcionan increíblemente bien contra las bacterias y las biopelículas, pero de ahí al hospital hay un abismo. Esos resultados no se trasladan tan fácil a la vida real. Por

eso, los médicos no las ven como una herramienta de uso común, sino como algo que todavía pertenece al ámbito de la investigación. Aunque los científicos prometen mucho, en el hospital hay bastantes reservas porque simplemente no hay experiencia real tratada con pacientes.

En cambio, con los mucolíticos eso cambia. Aquí sí hay una sintonía clara entre lo que dicen los libros y lo que hacen los médicos. Se sabe que medicamentos como el ambroxol o la N-acetilcisteína ayudan a romper el moco, facilitando que el antibiótico trabaje mejor, y además tienen perfiles de seguridad muy conocidos. Los profesionales los usan sin problema porque tienen años viendo que son bien tolerados y realmente útiles para limpiar la vía aérea.

Con los probióticos, el panorama es un poco más complicado. Los estudios dicen que su efecto depende mucho de qué cepa se use y de la dosis, y además advierten que en pacientes muy delicados podrían causar infecciones. Esa duda entre el beneficio y el riesgo es lo que hace que los médicos sean cautelosos. Antes de recetarlos, analizan bien el estado del paciente para asegurarse de que no le vayan a hacer más mal que bien.

El soporte nutricional, por su parte, es un tema donde todos están de acuerdo. La literatura resalta que el estado nutricional es clave para que un paciente con una infección severa salga adelante. Los profesionales coinciden totalmente: ven la nutrición como un pilar básico del tratamiento, especialmente en los pacientes críticos que llevan mucho tiempo en ventilación. Aquí no se trata solo de dar un fármaco, sino de entender que cuidar la alimentación es parte esencial de la recuperación.

Finalmente, la fisioterapia respiratoria es otro ejemplo donde la teoría y la práctica van de la mano. Los estudios muestran que ayuda a reducir el tiempo de ventilación mecánica y mejora la recuperación, y los médicos confirman que es una herramienta valiosísima. La ven como una técnica muy segura y eficaz para ayudar a que el paciente movilice secreciones y recupere su función pulmonar de forma natural.

4.2.2 Protocolos y marcos de uso institucional

En Estados Unidos, las guías desarrolladas por la Infectious Diseases Society of America y la American Thoracic Society establecen recomendaciones diagnósticas y terapéuticas que incluyen criterios claros para el diagnóstico microbiológico, selección de terapias, criterios de monitorización y ajustes basados en la respuesta clínica del paciente y los resultados de laboratorio¹⁰¹.

En países desarrollados, el uso de terapias complementarias en infecciones respiratorias graves, suele estar respaldado por protocolos institucionales formales y programas de optimización antimicrobiana. Organizaciones como la Infectious Diseases Society of America y la American Thoracic Society elaboran guías clínicas que sirven de base para la estandarización hospitalaria, incluyendo criterios de indicación, monitoreo y evaluación de resultados¹⁰¹.

En Estados Unidos, los sistemas de salud cuentan con protocolos clínicos formalmente establecidos, guías actualizadas (Neumonía Adquirida en la Comunidad, Tuberculosis, Neumonía Hospitalaria/Ventilador) y sistemas de registro prospectivo que permiten evaluar la efectividad y seguridad de cada una de las terapias. Además, estos países cuentan con tecnologías diagnósticas avanzadas, acceso a terapias biológicas, anticuerpos monoclonales, inmunomoduladores y tratamientos basados en biotecnología. La inversión económica, la participación en investigación clínica y la existencia de equipos multidisciplinarios facilitan la diversificación terapéutica y la aplicación oportuna de tratamientos complejos¹¹⁵.

En Europa, países como España han desarrollado además modelos hospitalarios que integran comités de infecciones y programas de vigilancia clínica donde participan médicos especialistas, microbiólogos y farmacéuticos hospitalarios. Estos equipos realizan evaluaciones periódicas de resultados clínicos, análisis de cultivos microbiológicos y revisión de esquemas terapéuticos con el fin de optimizar el tratamiento y reducir la resistencia antimicrobiana.

En Canadá, se rescata el uso de guías de práctica clínica para productos evaluados. La información se centra en guías destinadas a estandarizar el uso de probióticos en el entorno de la farmacia comunitaria y la toma de decisiones clínicas¹¹⁶. En el Reino Unido, a través de la MHRA y la red Phage Innovation Network, existen guías regulatorias para la producción, calidad, seguridad y eficacia de medicamentos fágicos con licencia comercial, destinadas a facilitar el desarrollo de estos productos y su uso compasivo¹¹⁷.

Esta comparación sugiere que existe una brecha en la sistematización, actualización y formalización del conocimiento científico dentro del equipo interdisciplinario costarricense. Un ejemplo de lo anterior es el documento *Normas Institucionales para la Prevención y Control de infecciones Intrahospitalarias*, que representa el tipo de material que evidencia la necesidad de actualizar y formalizar procesos en el contexto actual costarricense. Este manual del año 2002, al compararse con las guías de la American Thoracic Society, queda desfasado en cuanto a nuevas terapias, abordajes microbiológicos y protocolos de antibióticos¹¹⁸.

En relación con la existencia de protocolos institucionales que regulen el uso de terapias adyuvantes no antibióticos en infecciones respiratorias graves, la totalidad de los médicos entrevistados manifestó que en sus respectivos centros hospitalarios no existen protocolos formales ni guías específicas para su utilización. Las respuestas fueron claras en señalar la ausencia de lineamientos estructurados, así como la inexistencia de mecanismos formales de validación o seguimiento para estas intervenciones.

Si bien es cierto, uno de los médicos (MI2) indicó que se apoyan en recomendaciones emitidas por sociedades científicas internacionales, esta referencia no corresponde a un protocolo institucional formalmente adoptado, sino más bien a una guía externa que se utiliza como respaldo teórico. Asimismo, otro médico mencionó la existencia de protocolos dirigidos al manejo antibiótico de las infecciones nosocomiales respiratorias; sin embargo, ninguno reportó lineamientos para terapias adyuvantes no antibióticas.

En la práctica, las decisiones terapéuticas se fundamentan principalmente en el criterio clínico individual del médico tratante, quien evalúa cada caso de manera particular y realiza ajustes según cómo evoluciona el paciente. Este modelo demuestra autonomía profesional, pero sugiere ausencia de un estándar institucional.

Desde el ámbito farmacéutico, los entrevistados confirmaron igualmente la ausencia de protocolos farmacológicos que regulen el uso de terapias adyuvantes no antibióticos en infecciones respiratorias graves. No obstante, señalaron la presencia de ciertos lineamientos técnicos relacionados con intervenciones complementarias, por ejemplo: protocolos de aislamiento y soportes nutricionales.

Al comparar lo que dice la literatura científica con lo que nos cuentan los médicos y farmacéuticos, queda claro que tener reglas o protocolos claros dentro de los hospitales es fundamental para trabajar de forma ordenada. Sin embargo, hay una diferencia muy grande entre lo que vemos en las guías internacionales y lo que sucede realmente en el día a día de nuestros profesionales.

En lugares como Estados Unidos o Europa, por ejemplo, el tratamiento de infecciones graves está respaldado por guías muy estructuradas. Estos países cuentan con equipos donde participan distintos especialistas, con comités que revisan constantemente si los tratamientos funcionan y con sistemas para ajustar todo sobre la marcha. Es un entorno donde el uso de terapias complejas está muy bien marcado y organizado. En cambio, en el contexto local, los profesionales señalan que no existen protocolos institucionales específicos para estas terapias complementarias o "adyuvantes". Por eso, las decisiones dependen casi siempre de guías que vienen de afuera o, simplemente, del juicio y la experiencia clínica de cada médico.

También sucede algo curioso con los lineamientos que sí están escritos. Mientras que en otros países han desarrollado reglas específicas para terapias nuevas o probióticos, aquí los protocolos se limitan a temas generales, como el manejo básico de antibióticos, el aislamiento o el soporte nutricional. No hay una extensión específica hacia el uso de estas otras terapias adyuvantes, lo que hace que el terreno no sea parejo: hay cosas que están muy

reguladas y otras que quedan totalmente al aire, dependiendo de lo que el médico considere mejor en ese momento.

A esto hay que sumarle el problema de la actualización. Las guías internacionales suelen renovarse constantemente, pero a menudo ocurre que los documentos institucionales de nuestros centros son antiguos y no incluyen las terapias más recientes. Esto refuerza lo que dicen los entrevistados: al no tener un camino marcado por el hospital, el médico termina decidiendo según su propio criterio en lugar de seguir un protocolo establecido.

Desde el punto de vista de los farmacéuticos, la historia es parecida. Reconocen que no hay protocolos específicos para estas terapias, aunque sí existen pautas técnicas para otras intervenciones. Es una estructura mixta donde algunos procesos están normados, mientras que otros dependen de la interpretación de cada profesional o de qué referencia externa decidan consultar.

Al final, se observa que no hay un estándar. Todo depende del nivel de organización de cada hospital y de los recursos que tengan a mano. Mientras que en sistemas internacionales el médico sigue un protocolo institucional muy definido, aquí, ante la falta de guías propias, la aplicación de estos tratamientos termina sustentándose más en la experiencia clínica cotidiana y en las referencias externas que cada profesional pueda buscar.

4.2.3 Rol del farmacéutico en validación y farmacovigilancia.

En cuanto a la farmacovigilancia, los profesionales entrevistados indicaron que el seguimiento se realiza bajo los mismos mecanismos aplicados a cualquier otro medicamento. Esto incluye comunicación constante entre enfermería y farmacia, registro de reacciones y notificación formal a través de plataformas nacionales de reporte de eventos adversos. Esto se alinea con lo promovido por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹¹⁹ que establece la necesidad de detectar, evaluar y prevenir efectos adversos asociados al uso de medicamentos.

Adicionalmente, los farmacéuticos entrevistados describieron un modelo de seguimiento multidisciplinario en el que participan medicina, farmacia, terapia respiratoria y enfermería. Se realizan revisiones clínicas periódicas donde se evalúa la evolución del paciente, se analizan cultivos microbiológicos y se decide la continuidad o suspensión de determinadas intervenciones. Sin embargo, se identificó una limitada disponibilidad de guías específicas para terapias adyuvantes en infecciones respiratorias agudas, recurriendo a la extrapolación de recomendaciones de patologías como asma o EPOC cuando existen similitudes fisiopatológicas⁵⁸.

En países desarrollados, el farmacéutico clínico forma parte estructural de equipos multidisciplinarios y desarrolla un rol proactivo y protocolizado. Entre sus funciones se incluyen: participación activa en comités de farmacoterapia y programas de terapias complejas, validación formal de indicaciones terapéuticas y ajuste de esquemas, educación al paciente, intervención directa con médicos para ajustar tratamientos y protocolos institucionales basados en evidencia¹²⁰. Adicionalmente, se evidencia una coordinación entre los médicos y los farmacéuticos hospitalarios, donde el médico actúa como estratega de la eficacia y el farmacéutico como guardián de la seguridad y viabilidad, lo que permite aterrizar las guías internacionales IDSA/ATS a la realidad local⁵⁸.

En Estados Unidos, The Joint Commission es el organismo que se encarga de acreditar y certificar a instituciones de salud, considerado el referente mundial en estándares de calidad y seguridad del paciente. Entre sus funciones se encuentran: reducir el riesgo de errores médicos, prevenir infecciones y garantizar que los pacientes reciban un tratamiento seguro y efectivo. Ellos trabajan mediante reglas que cubren desde la identificación correcta del paciente hasta la seguridad en cirugías y el manejo de medicamentos¹²⁰.

Por su parte, los farmacéuticos F1, F2 y F6 evidencian que gran parte de la comparación internacional se basa en referencias indirectas o percepciones generales, debido a la limitada experiencia directa en sistemas hospitalarios extranjeros. No obstante, estos testimonios coinciden en identificar un modelo estructurado internacional, caracterizado por

la evaluación sistemática de efectividad y seguridad de terapias, monitoreo de interacciones y efectos adversos, y justificación clínica continua del tratamiento. En Costa Rica, el seguimiento suele centrarse más en la ejecución de órdenes médicas y en la farmacovigilancia reactiva, más que en un monitoreo prospectivo.

En relación con el rol del farmacéutico hospitalario en la validación y seguimiento de terapias adyuvantes, los testimonios de los farmacéuticos evidencian diferencias claras entre la práctica internacional y la situación costarricense. Las diferencias entre la práctica internacional y el contexto costarricense pueden sintetizarse en cuatro aspectos: en países desarrollados el farmacéutico participa formalmente en rondas interdisciplinarias y en la toma de decisiones terapéuticas, mientras que en Costa Rica la participación es limitada y depende de la apertura del médico tratante; la intervención farmacéutica en sistemas avanzados sigue protocolos claros, mientras que en Costa Rica la función es operativa y menos formalizada; la práctica internacional enfatiza sobre el monitoreo continuo, mientras que la local tiene un seguimiento más reactivo; y en Costa Rica, la percepción jerárquica y la falta de reconocimiento formal del rol restringen la autonomía y proactividad del farmacéutico.

En relación con la diferencia en la adopción y efectividad de terapias entre Costa Rica y países desarrollados, los testimonios de los médicos entrevistados coinciden en que si existen diferencias, especialmente en el uso de terapias adyuvantes avanzadas, la protocolización de prácticas clínicas y la capacidad tecnológica y organizacional de los centros de salud. Estas diferencias son principalmente por temas económicos, disponibilidad de recursos, tecnologías de otro nivel, estandarización de procesos, entre otros.

Al comparar la literatura, la teoría y lo que mencionaron los médicos y farmacéuticos en su trabajo diario, queda claro que el papel del farmacéutico en la seguridad y validación de los medicamentos depende mucho de qué tan organizado esté el hospital donde trabaja. En lo que respecta a la farmacovigilancia, hay una sintonía bastante buena entre la teoría y la práctica. Los profesionales coinciden en que la comunicación entre farmacia y enfermería

es fluida y que los eventos se registran de forma sistemática siguiendo los canales oficiales. En este sentido, la vigilancia básica sí sigue las recomendaciones internacionales.

Ahora bien, donde sí aparecen matices es en la participación del farmacéutico dentro de los equipos de salud. Mientras que en la literatura internacional se describe al farmacéutico clínico como una pieza fija en comités que revisan al detalle cada tratamiento, en nuestra realidad esto depende más de la dinámica de cada servicio que de una regla estricta. Ciertamente existen espacios donde médicos y farmacéuticos se reúnen para ver cómo evoluciona un paciente, pero el nivel de intervención del farmacéutico varía mucho; a veces es una pieza central y otras veces su participación está supeditada a si el servicio tiene la costumbre de incluirlos o no.

En cuanto a la validación terapéutica, el farmacéutico cumple un papel fundamental revisando interacciones y posibles riesgos. Los entrevistados confirman que hacen esta labor, pero con un enfoque muy específico: se centran sobre todo en verificar que la receta médica sea correcta y segura. Es decir, su trabajo suele ser más de control y seguridad inmediata, y no tanto de participación estratégica desde el inicio, donde podrían opinar sobre qué terapia elegir antes de que se prescriba.

Si hablamos de farmacovigilancia profunda, hay una diferencia en el ritmo de trabajo. A nivel internacional, existen sistemas que buscan prevenir el error antes de que ocurra, con auditorías constantes y revisiones muy técnicas. En nuestro contexto, se actúa principalmente cuando ya ha aparecido una reacción adversa o cuando el paciente muestra cambios clínicos inesperados. Es un sistema que funciona y protege al paciente, pero le falta ese carácter preventivo y anticipatorio que describen los estándares globales.

También está el tema de cómo se percibe al farmacéutico dentro del equipo médico. Los textos sugieren un modelo donde el farmacéutico está presente en todas las rondas clínicas, educa al paciente y ayuda a redactar los protocolos. En la práctica, esto a menudo se ve frenado por jerarquías o simplemente por falta de espacios físicos y tiempos compartidos entre profesiones. Aunque todos reconocen que su trabajo es necesario, todavía

cuesta que el farmacéutico esté integrado plenamente en el proceso terapéutico de forma natural y constante.

Los médicos también admiten que, para que un tratamiento sea seguro y esté bien validado, hace falta una coordinación real y, sobre todo, recursos. La literatura es clara en esto: donde hay buenos protocolos y tecnología, el farmacéutico se integra mejor. Aquí, las diferencias en cuanto a acceso a herramientas diagnósticas o la cantidad de personal disponible marcan mucho la diferencia en qué tanto puede hacer el farmacéutico por el paciente.

Por último, el trabajo del farmacéutico no se queda solo en vigilar efectos secundarios. También hacen de puente entre lo que dice la ciencia y lo que el paciente necesita en ese momento. Es decir, ayudan a adaptar las guías internacionales a la realidad del paciente que tienen enfrente. Esta función se ve claramente cuando los profesionales ajustan decisiones según cómo va reaccionando el enfermo, lo que demuestra que el farmacéutico es un agente activo que combina el conocimiento técnico con el seguimiento clínico constante.

4.3 Proponer alternativas adyuvantes racionales aplicables al contexto hospitalario priorizando opciones evaluables en futuros protocolos de atención clínica.

Este apartado analiza la viabilidad técnica y las barreras de implementación de las terapias adyuvantes no antibióticas desde la experiencia clínica de los profesionales de primera línea en Costa Rica. A partir de la información recopilada, se exploran las percepciones sobre la eficacia de estos tratamientos frente a patógenos multi resistentes en el entorno hospitalario.

4.3.1 Identificación de terapias potenciales

En el contexto hospitalario costarricense, el manejo de las infecciones severas ha dependido tradicionalmente de guías estandarizadas exclusivas en el arsenal antimicrobiano.

Sin embargo, la creciente complejidad epidemiológica, el aumento de la resistencia bacteriana y la variabilidad en la respuesta inflamatoria del paciente, exigen un cambio hacia la terapia combinada y personalizada.

Este apartado tiene como propósito proponer un conjunto de alternativas adyuvantes, cuya implementación sea racional, priorizando la accesibilidad logística y la viabilidad operativa dentro de los hospitales nacionales. Como señalan los expertos consultados, en particular el Médico Internista 1 (MI1), cualquier propuesta de adyuvancia debe fundamentarse en lo que es “más accesible” en nuestro entorno.

MI1 identifica como alternativa adyuvante de alta viabilidad, la modulación de la microbiota mediante probióticos y la optimización de la nutrición especializada. Estas opciones destacan por su accesibilidad actual en el sistema hospitalario nacional. Su integración en protocolos clínicos permitirá evaluar desenlaces como la reducción de complicaciones gastrointestinales asociadas a antibióticos y la mejora en los tiempos de recuperación metabólica en pacientes críticos.

MI2 propone tres ejes de alternativas adyuvantes racionales. Primero, la optimización de procesos mediante el control de foco invasivo y el monitoreo PK/PD de antibióticos, lo cual permite maximizar la eficacia del tratamiento actual sin incurrir en nuevos costos farmacológicos. Segundo, el soporte biológico a través de probióticos y suplementación nutricional, como también lo mencionó MI1. Finalmente, recomienda postergar la inclusión de inmunoterapias y bacteriófagos en los protocolos locales debido a la limitada disponibilidad institucional y la necesidad de mayor evidencia clínica.

MI3 introduce el concepto de fenotipado del perfil inflamatorio del paciente (cuáles pacientes son hipoinflamatorios, cuáles son hiper inflamatorios). De acuerdo con el criterio de los expertos, MI3 y MI5 mencionan que el futuro de las terapias adyuvantes en el entorno hospitalario debe alejarse de guías genéricas para favorecer el uso racional de inmunomoduladores (esteroides e inmunoglobulinas) y biomarcadores de respuesta.

MI4 propone intervenciones adyuvantes orientadas a la optimización de la función respiratoria y la rehabilitación física precoz, es una oportunidad para el manejo de la inflamación de la vía aérea y el manejo de secreciones, recomienda la implementación de protocolos de: Corticoides nebulizados en crisis obstructivas severas para reducir la inflamación local y N-acetilcisteína como mucolítico para mejorar la higiene bronquial y reducir el riesgo de sobreinfección bacteriana. Estas medidas, combinadas con programas de rehabilitación cardiopulmonar constituyen un eje fundamental para reducir complicaciones asociadas a la inmovilidad y mejorar el éxito clínico del tratamiento antibiótico base.

MI8 incluye tecnologías como alternativas adyuvantes no farmacológicas, por ejemplo, dispositivos de presión orientados a aumentar los volúmenes pulmonares y prevenir el colapso alveolar, dispositivos de oscilación y movilización esenciales para la higiene bronquial y sistemas de alto flujo que hasta el momento, su protocolización es muy estricta para asegurar que el paciente no progrese a ventilación invasiva. La implementación efectiva de estas herramientas permitiría la movilización temprana de secreciones y prevención de complicaciones como atelectasias. MI8 sugiere, como parte del protocolo clínico, una valoración obligatoria por el servicio de terapia respiratoria en pacientes con riesgo de retención de secreciones.

A diferencia de los médicos, quienes a menudo se enfocan en la patología directa, el farmacéutico integra criterios de disponibilidad en el Cuadro Básico, interacciones medicamentosas y gestión de suministros. F1 subraya que la terapia adyuvante no puede ser “receta de cocina” para todos, la racionalidad de adyuvancia no reside únicamente en la selección de la molécula, sino en una evaluación clínica exhaustiva del paciente previo a su administración. Asimismo, F1 identifica que gran parte del fracaso terapéutico percibido en los adyuvantes, como los esteroides inhalados, se debe a una técnica de administración deficiente. Por lo tanto, propone que todo protocolo de adyuvancia incluya un plan de educación al paciente, garantizando que el uso sea correcto y se pueda maximizar la eficacia terapéutica.

F2 propone un paquete de nebulizaciones (Pulmicort/Budesonida, Atrovent/Ipratropio, Combivent) como un estándar de oro en infecciones respiratorias. Refuerza la importancia de tratar los síntomas y proteger el organismo, con el uso de probiótico para mitigar el daño del antibiótico, consolidando la visión de una terapia combinada. F3 propone que para implementar alguna terapia, el personal clínico debe categorizar al paciente al ingreso para decidir que adyuvante es racional. Si es un paciente que tiene mucha flema recomienda el uso de mucolíticos y técnicas de terapia respiratoria, si presenta un síndrome de inmunosupresión recomienda el uso de inmunonutrición, vitaminas y probióticos, si presenta inflamación recomienda esteroides y si es un cuadro viral-bacteriano recomienda la valoración de antivirales específicos más adyuvante para manejo de síntomas.

F5 prioriza lo esencial, vía aérea y la nutrición. F6 introduce el valor de las medidas físicas y fisiológicas como verdaderas terapias adyuvantes. F6 recuerda que en el hospital, el movimiento y la física aplicada son tan poderosos como los fármacos, dando un enfoque de atención integral de alto nivel.

El enfoque de racionalización adyuvante es coherente con las guías ATS/IDSA 2016, que establecen que las recomendaciones de tratamiento en HAP y VAP deben siempre equilibrar la cobertura adecuada con la minimización del daño evitable, señalando explícitamente que el sobreuso de antibióticos de amplio espectro genera efectos adversos, favorece la infección por *Clostridioides difficile* y promueve la resistencia antimicrobiana; condiciones que las terapias adyuvantes, correctamente indicadas, contribuyen a mitigar¹⁰¹.

Además las guías ATS/IDSA señalan que la selección de un agente antipseudomónico o anti-MRSA no es suficiente por sí sola si no se acompaña de la evaluación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos individuales del paciente, lo que hace el monitoreo PK/PD, mencionado por MI2, un proceso de apoyo clínico con impacto directo sobre los desenlaces de la terapia combinada en infecciones nosocomiales¹⁰¹.

Por su parte, la guía NICE NG250 incluye entre sus recomendaciones el soporte respiratorio no invasivo como medida de apoyo en pacientes con neumonía hospitalaria, en coherencia con la evidencia que sustenta la movilización temprana y las estrategias de destete ventilatorio como intervenciones que reducen la progresión Hacia ventilación mecánica invasiva y mejoran los desenlaces funcionales del paciente crítico¹²¹.

A continuación, se presenta la Tabla 6, donde se sistematiza la evidencia clínica y los perfiles de seguridad de las terapias adyuvantes discutidas, incluyendo la fagoterapia, anticuerpos monoclonales, inmunomoduladores y nanopartículas.

Tabla 6 Comparativa de Terapias Adyuvantes: Evidencia Clínica y Perfiles de Seguridad

Terapia Adyuvante	Evidencia clínica	Seguridad
Fagoterapia	Reportes clínicos describen que la combinación de fagoterapia combinada con antibióticos tiene resultados favorables frente a bacterias multirresistentes, aunque con evidencia aún limitada.	Uso restringido principalmente a ensayos clínicos y protocolos compasivos, lo que refleja un uso controlado y restringido a contextos clínicos específicos
Broncodilatadores	Los broncodilatadores mejoran el flujo aéreo y favorecen la ventilación en pacientes con obstrucción respiratoria y son fundamentales en salas UCI y salas de medicina interna.	Presentan un perfil de seguridad bien establecido, ya que son fármacos ampliamente utilizados en el manejo de obstrucción bronquial y, lo que respalda su uso clínico seguro bajo monitoreo adecuado ¹ .

Anticuerpos Monoclonales	Algunos anticuerpos monoclonales han sido evaluados en estudios clínicos fase I, IIA y II, destacando panobacumab en fase II con resultados favorables en pacientes con neumonía por Pseudomonas aeruginosa.	Presentan perfiles de seguridad favorables y buena tolerabilidad, con eventos adversos principalmente leves a moderados en estudios clínicos iniciales.
Inmunomoduladores	Estudios muestran que el uso de esteroides puede reducir el fracaso terapéutico y complicaciones en neumonía grave; sin embargo, inmunoglobulinas no mostraron diferencias significativas en mortalidad ni evolución clínica, salvo posibles beneficios en subgrupos específicos.	Generalmente seguros en pacientes seleccionados, sin reportes relevantes de problemas graves de seguridad en los estudios descritos.
Nanopartículas	Estudios experimentales muestran alta actividad antibacteriana y antibiofilm frente a patógenos resistentes.	No se reportan efectos adversos clínicos, ya que su uso permanece en fase experimental y requiere evaluación más detallada.
Mucolíticos	N-acetilcisteína y ambroxol mejoran la acción antibacteriana y reducen significativamente bacterias viables en combinación terapéutica.	Perfil de seguridad documentado, sin efectos adversos significativos en las combinaciones evaluadas.
Probióticos	La evidencia disponible indica que los probióticos pueden ser eficaces	El uso de probióticos en la UCI exige una selección

	como terapia complementaria en el manejo de infecciones, siempre que se utilicen bajo condiciones adecuadas de administración.	meticulosa de cepas, un comportamiento no patógeno comprobado, ausencia de genes de resistencia a antibióticos transferibles y un estricto control de calidad de grado farmacéutico
Soporte Nutricional	El soporte nutricional especializado ayuda a reducir complicaciones, estancia hospitalaria y mortalidad en infecciones graves.	No se reportan efectos adversos directos, siendo seguro cuando se administra de forma adecuada y oportuna.
Terapia respiratoria	Reduce la mortalidad y el tiempo de ventilación mecánica en infecciones respiratorias graves.	Durante el estudio no se reportaron eventos adversos atribuibles a la terapia, evidenciando buena tolerancia en los pacientes evaluados.

Fuente: Elaboración propia

Al cruzar la información de la literatura con los testimonios obtenidos en las entrevistas, queda claro que la selección de terapias adyuvantes no depende únicamente del respaldo científico, sino también de la experiencia de los profesionales y la realidad del entorno hospitalario. Esta interacción entre lo que dice la evidencia y lo que ocurre en la práctica diaria revela que el concepto de “terapia potencial” varía mucho según la accesibilidad, la costumbre y la utilidad que los equipos de salud perciben en cada opción.

Desde la perspectiva médica, existe una clara tendencia a priorizar tratamientos que ya están integrados en la práctica clínica. Muchos profesionales resaltaron que opciones

como los probióticos y el soporte nutricional son alternativas muy viables por su disponibilidad y facilidad de manejo en el día a día. Esto coincide con lo que muestra la literatura, donde el apoyo nutricional reduce complicaciones, días de estancia y mortalidad, mientras que los probióticos funcionan bien como complementos bajo esquemas controlados. El hecho de que ambos lados coincidan confirma que estas terapias tienen tanto sustento teórico como una aplicación práctica clara en el hospital.

Respecto al manejo respiratorio, tanto la literatura como las entrevistas coinciden en que es vital mejorar la función pulmonar y limpiar secreciones. Varios médicos sugirieron usar mucolíticos, como la N-acetilcisteína, junto con rehabilitación cardiopulmonar para optimizar la higiene bronquial y evitar complicaciones por inmovilidad. Esto cuadra con la información documentada, donde los mucolíticos reducen significativamente las bacterias viables cuando se combinan, y la terapia respiratoria ayuda a bajar la mortalidad y el tiempo en ventilación mecánica. Al ver ambas fuentes juntas, estas intervenciones destacan no solo por su respaldo científico, sino por su utilidad real para pacientes con problemas respiratorios.

Un punto clave que surge de esta triangulación es el uso selectivo de los inmunomoduladores. Los profesionales advirtieron que hay que revisar el perfil inflamatorio del paciente antes de usarlos, ya que no funcionan igual para todos. Esto coincide con la literatura, que indica que los esteroides reducen el fracaso terapéutico en neumonía grave, pero otras estrategias inmunomoduladoras tienen beneficios más limitados o solo sirven para ciertos grupos. En definitiva, ambas fuentes coinciden en que son terapias potenciales, siempre que se elija bien al paciente y se evalúe cuidadosamente el contexto clínico.

Por otro lado, la literatura menciona terapias emergentes como la fagoterapia, los anticuerpos monoclonales y las nanopartículas, que han mostrado resultados prometedores en investigación. No obstante, al contrastar esto con las entrevistas, se nota una postura más cautelosa por parte de los profesionales sobre implementarlas de inmediato. Muchos médicos comentaron que son opciones a futuro, limitadas actualmente por la falta de disponibilidad institucional y la necesidad de más evidencia clínica. Esta brecha entre el potencial teórico

que cita la literatura y la percepción local demuestra que la adopción de estas terapias depende mucho del contexto operativo donde se aplican.

Desde el punto de vista farmacéutico, elegir terapias potenciales también implica considerar la parte práctica de cómo se administran. Los farmacéuticos hicieron énfasis en que la efectividad de ciertos tratamientos, sobre todo los inhalados, depende de la técnica y de que el paciente sepa usarlos bien. Esto complementa lo que dice la literatura sobre la necesidad de optimizar el tratamiento base sin complicarlo de más. Así, identificar una terapia potencial no se limita a elegir el fármaco, sino a asegurarse de que existan las condiciones necesarias para que funcione bien en la práctica clínica.

Además, se observa que las terapias potenciales no incluyen solo fármacos, sino también medidas físicas y funcionales. Los profesionales destacaron que los dispositivos respiratorios, la movilización temprana y el soporte ventilatorio son herramientas fundamentales para mejorar la evolución del paciente. Esto coincide con la literatura, que respalda el soporte respiratorio no invasivo para prevenir que el paciente requiera ventilación mecánica invasiva. Ambos enfoques refuerzan que hablar de terapias potenciales va más allá de medicamentos innovadores e incluye cualquier intervención que mejore el estado funcional del paciente.

En conjunto, se observa un patrón: las terapias potenciales se agrupan según qué tan cerca estén de la práctica clínica habitual. Lo que más mencionan los profesionales suele coincidir con lo que tiene buena evidencia y es fácil de implementar en el hospital. En cambio, las terapias emergentes se mantienen como un reconocimiento teórico, ligado a su desarrollo científico reciente. Esto sugiere que la identificación de una terapia potencial responde tanto al respaldo científico como a la percepción de utilidad y factibilidad en el día a día del entorno clínico.

4.3.2 Factores de aplicabilidad local

La propuesta de alternativas adyuvantes se fundamenta en la sostenibilidad y disponibilidad de los insumos. El análisis confirma que existen opciones eficaces y de bajo costo, como mucolíticos, broncodilatadores y corticosteroides de uso común, cuya fabricación o disponibilidad permite su integración inmediata en protocolos de atención sin comprometer el presupuesto hospitalario.

Como señala MI5, gran parte del arsenal terapéutico incluyendo los corticosteroides, ya se encuentran disponibles en la red de la CCSS; sin embargo, la brecha radica en la ausencia de protocolos formales que normen su uso. Por lo tanto, el éxito de la adyuvancia no radica en la búsqueda de tecnologías sino en la optimización de los recursos ya existentes, lo que encuentra respaldo directo¹⁰⁷.

Para complementar, F1 menciona que la estrategia de mayor impacto para un uso racional es el conocimiento del historial clínico y farmacoterapéutico del paciente, considerando que la población objetivo suele presentar comorbilidades crónicas y polifarmacia. Este enfoque tiene un correlato institucional directo: el Expediente Digital Único en Salud (EDUS) de la CCSS y el sistema de referencia y contrarreferencia, cuyo lineamiento fue actualizado por la Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud en noviembre de 2025¹²².

Toda propuesta terapéutica en Costa Rica debe estar fundamentada en la realidad microbiológica local. La dependencia de guías y perfiles de sensibilidad extranjeros limita la precisión de nuestras intervenciones, señala MI6. Por tanto, el fortalecimiento de la adyuvancia debe ir acompañado de un compromiso institucional como la investigación nacional. Este imperativo fue respondido institucionalmente en julio de 2023, cuando el Centro Nacional de Referencia de Bacteriología del INCIENSA lanzó su primer Informe Interactivo de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana (RAM),(¹²³Plan de Acción Nacional de Lucha contra la Resistencia a los Antimicrobianos 2018-2025 (Decreto 41.385-S) ha promovido la implementación de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA)

en algunos centros públicos y privados, aunque, como señala una voz experta de la Universidad de Costa Rica (2023), el esfuerzo ha sido insuficiente y en parte relegado por otras prioridades en salud^{124, 125}.

Como advierte MI7, muchas terapias adyuvantes son altamente accesibles, pero su subutilización es una realidad cotidiana. Sin embargo, la efectividad de esta ruta no depende únicamente del criterio del prescriptor, sino de la robustez del marco institucional que la sustenta. Es aquí donde la consulta a los especialistas revela un consenso crítico: la adyuvancia no puede ser una práctica supeditada a la iniciativa individual. Por el contrario, su éxito operativo exige un fortalecimiento en la gobernanza hospitalaria que trascienda la evidencia clínica y se consolide en políticas estandarizadas. Este principio es consistente con la Estrategia Nacional de Optimización del Primer Nivel de Atención de la CCSS, iniciada en 2025, que busca precisamente reducir la variabilidad terapéutica mediante capacitación escalonada y protocolos unificados para 307 médicos generales en 15 áreas piloto¹²⁶.

Con el fin de sistematizar la viabilidad de cada alternativa en el contexto nacional, la Tabla 7 presenta la propuesta consolidada de adyuvantes racionales, clasificados por categoría terapéutica, justificación clínica y nivel de viabilidad dentro del sistema hospitalario costarricense.

Basado en la preocupación sobre la dependencia de guías externas, en la literatura se encuentra el respaldo directo en las recomendaciones de ATS/IDSA, que establecen que todos los hospitales deben generar y difundir periódicamente un antibiograma institucional local, idealmente específico para su población de UCI, reconociendo explícitamente que los patrones de resistencia antimicrobiana varían considerablemente entre países, regiones, hospitales e incluso entre distintas unidades de un mismo centro¹⁰¹.

La guía NICE NG250 se refiere al proceso de institucionalización, Sus actualizaciones incorporan herramientas de estratificación de severidad como el CURB65 y el NEWS2 como instrumentos que permiten objetivar las decisiones de escalada o desescalada terapéutica, integrando así la evaluación clínica individualizada dentro de un

marco normativo que reduce la variabilidad dependiente del criterio individual del profesional¹²¹.

La viabilidad de las terapias adyuvantes no antibióticas en el sistema de salud costarricense no puede reducirse a un análisis de disponibilidad de insumos. Si bien la CCSS ha demostrado una capacidad notable de incorporación farmacológica: con 88 nuevos principios activos integrados a la LOM entre 2023 y 2025¹²⁷.

Las terapias que operan sobre la base de insumos ya incluidos en la y cuya cadena de almacenamiento, distribución y administración es conocida por el personal hospitalario, representan el estrato de mayor viabilidad inmediata. Los corticoides: dexametasona, prednisona y budesonida, figuran entre los principios activos de uso generalizado en el tercer nivel de atención, y su papel como adyuvantes en neumonía adquirida en la comunidad (NAC) severa y en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) está respaldado por las actualizaciones de guías internacionales publicadas entre 2023 y 2025. Sin embargo, la evidencia más reciente: incluido el ensayo REMAP-CAP (2025), subraya que el beneficio clínico es altamente dependiente del fenotipo inflamatorio del paciente, lo que hace imprescindible la protocolización de criterios de inicio, dosis y duración en los servicios de Medicina Interna y Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Este es precisamente el vacío identificado por los expertos consultados en este estudio (MI5, MI6, MI7): la existencia de los insumos no garantiza su uso oportuno ni racional en ausencia de lineamientos formales¹²⁸.

El soporte nutricional enteral y parenteral constituye una terapia adyuvante de alto impacto en la evolución del paciente con infección respiratoria grave. La desnutrición hospitalaria agrava la inmunosupresión secundaria, prolonga la ventilación mecánica y aumenta la mortalidad en UCI. En respuesta a esta realidad, la CCSS ha formalizado instrumentos normativos recientes: el Lineamiento de Patrón de Menú para Servicios de Nutrición de Hospitales y Áreas de Salud Tipo 3 Quirúrgica (noviembre 2025) (¹²⁹) y el Manual de Gestión de la Disciplina de Nutrición para Áreas de Salud (noviembre 2025), ambos publicados por la Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud, establecen un marco normativo para la atención nutricional hospitalaria. El reto pendiente radica en la integración

temprana del nutricionista clínico en los equipos de UCI y en la sistematización de la valoración nutricional al ingreso como componente estándar del manejo de la sepsis de origen respiratorio¹³⁰.

La CCSS ha construido un marco regulatorio sólido para los medicamentos biológicos. La LOM 2025 (Capítulo II) establece criterios de intercambiabilidad de biosimilares basados en las declaraciones de la EMA, MHRA y FDA¹³¹. La Nación (septiembre 2025)¹²⁷.

La terapia respiratoria: entendida como el conjunto de intervenciones fisioterapéuticas, técnicas de higiene bronquial, movilización temprana y rehabilitación post-UCI: opera como el brazo ejecutor que traduce los adyuvantes farmacológicos inhalados en resultados clínicos medibles. Una investigación publicada en la Revista Médica de la Universidad de Costa Rica (2024) caracterizó la atención fisioterapéutica en las UCI del país, confirmando la presencia del servicio en los hospitales nacionales de la CCSS, pero documentando la ausencia de protocolos escritos estandarizados que guíen la intervención. Este hallazgo es especialmente relevante en el contexto post-pandemia: la experiencia con COVID-19 amplió la capacidad instalada de UCI: incluyendo acuerdos con centros privados para el uso de camas de cuidados intensivos (CCSS, 2020) y obligó a los equipos de salud a desarrollar prácticas de movilización temprana y ventilación no invasiva que, sin embargo, no fueron sistematizadas en lineamientos técnicos formales¹³².

La terapia respiratoria activa en UCI, al reducir los días de ventilación mecánica y disminuir las sobreinfecciones bacterianas nosocomiales, actúa de facto como una intervención de stewardship antimicrobiano no farmacológico, complementaria al PROA. El Protocolo de Control de Infecciones Intrahospitalarias de la CCSS establece la obligación de revisar y actualizar esquemas de tratamiento antimicrobiano y desarrollar programas de educación continua, funciones que deben integrarse con la práctica de fisioterapia respiratoria para consolidar una estrategia multidisciplinaria de prevención de la RAM en UCI¹¹⁸.

Los probióticos no figuran como categoría terapéutica en la LOM 2025 ni en los lineamientos de la Dirección de Farmacoepidemiología de la CCSS. Su uso hospitalario,

cuando ocurre, carece de sistematización. La incorporación de esta categoría requeriría una evaluación de tecnología sanitaria por parte del Comité Central de Farmacoterapia, definición de cepas con evidencia clínica sólida para indicaciones específicas (reducción de neumonía nosocomial, prevención de diarrea por antibióticos) y supervisión farmacéutica de la calidad de las preparaciones. Mientras dicho proceso no se formalice, los probióticos permanecen en un limbo terapéutico: avalados por evidencia internacional, pero sin respaldo normativo nacional^{110,131}.

Las tecnologías emergentes de administración terapéutica representan el extremo del espectro de viabilidad, no por falta de potencial científico, sino por la inexistencia de los marcos regulatorios, la infraestructura de investigación y la formación especializada necesarios para su implementación clínica en Costa Rica. La fagoterapia: uso de bacteriófagos para eliminar bacterias multirresistentes, es especialmente relevante en escenarios de UCI con gérmenes XDR. Sin embargo, como documenta una revisión histórica de Salud y Fármacos (2020), la historia regulatoria de los ensayos clínicos en Costa Rica está marcada por tensiones entre el Ministerio de Salud, la CCSS y la Asamblea Legislativa, lo que sugiere que la construcción de un marco para fagoterapia requerirá un proceso deliberado de consenso interinstitucional antes de cualquier implementación clínica^{102,132}.

Las nanopartículas como vectores de administración pulmonar de antibióticos o antiinflamatorios ofrecen ventajas teóricas de penetración tisular y reducción de toxicidad sistémica. No obstante, un meta-análisis de tendencias regulatorias de nanomedicamentos (enero 2026) confirma que los marcos de gobernanza para nanotecnología médica siguen siendo fragmentados incluso en economías de alta renta. Costa Rica, carece de normativa específica para nanomedicamentos, lo que hace inviable su registro, evaluación de seguridad y autorización de uso clínico en el corto plazo^{118,133}.

Costa Rica enfrenta una brecha sistemática entre la disponibilidad de insumos y su uso racional y estandarizado. El éxito de las terapias adyuvantes en el sistema hospitalario nacional no depende, en su mayor parte, de la adquisición de tecnología de punta, sino de la

voluntad institucional de traducir la evidencia científica en protocolos formales, lineamientos técnicos ejecutables y programas de formación continua.

A continuación, la Tabla 7 presenta una síntesis comparativa de las principales terapias adyuvantes no antibióticas evaluadas, clasificadas según su justificación clínica, los requerimientos de disponibilidad en Costa Rica y el nivel de viabilidad estimado para su implementación en hospitales.

Tabla 7. Viabilidad de terapias adyuvantes no antibióticas en el sistema hospitalario de Costa Rica (CCSS, 2023-2026)

Categoría Terapéutica	Justificación Clínica	Requerimiento de disponibilidad en CR	Nivel de Viabilidad
Mucolíticos y agentes expectorantes	Mejora del aclaramiento mucociliar y apoyo a la fisioterapia respiratoria en pacientes con ventilación mecánica prolongada. Complemento a broncodilatadores. Subutilización reconocida por MI7.	N-acetilcisteína en LOM; ambroxol en Formulario Terapéutico de Primer Nivel (CCSS, 2023). Uso no protocolizado en UCI: baja adherencia reportada. Requiere lineamiento técnico formal de la Gerencia Médica.	ALTA

Categoría Terapéutica	Justificación Clínica	Requerimiento de disponibilidad en CR	Nivel de Viabilidad
Soporte nutricional enteral/parenteral	Corrección del estado hipercatabólico e inmunodeficiencia secundaria en infección respiratoria grave. La desnutrición prolonga ventilación y estancia en UCI. Impacto directo en mortalidad hospitalaria.	Lineamiento de Patrón de Menú y Manual de Gestión de Nutrición (CCSS, noviembre 2025). Nutrición parenteral disponible en hospitales nacionales. Requiere mayor integración del nutricionista clínico en equipos de UCI.	ALTA
Broncodilatadores (SABA/LABA/Anticolinergicos)	Reducción de broncoespasmos y mejoras del flujo aéreo en infecciones respiratorias. Fundamentalmente en UCI y salas de medicina interna	Plenamente incluidos en LOM (salbutamol, ipratropio, formoterol). Nebulizadores y espaciadores presentes en todos los niveles. Requieren estandarización de protocolos en Uci	ALTA

Categoría Terapéutica	Justificación Clínica	Requerimiento de disponibilidad en CR	Nivel de Viabilidad
<p>Inmunomoduladores (tocilizumab, baricitinib, corticoides)</p>	<p>Atenuación de la tormenta de citocinas en sepsis e infección respiratoria grave. Tocilizumab y baricitinib han demostrado reducir mortalidad en pacientes con ventilación mecánica.</p> <p>Modulación de la respuesta inflamatoria en NAC grave, SDRA y exacerbaciones. Reducción de días de ventilación mecánica en UCI. Guías internacionales</p>	<p>Según la LOM si hay acceso a corticoides.</p> <p>Tocilizumab en LOM 2025 para uso restringido. Marco de intercambiabilidad de biosimilares definido (LOM 2025, Cap. II). Extensión al contexto infeccioso requiere aprobación del Comité Central de Farmacoterapia y lineamiento de uso restringido. Cadena de frío establecida.</p> <p>Requiere protocolización formal de dosis y duración por nivel de gravedad para superar la subutilización señalada por MI5, MI6 y MI7.</p>	<p>ALTA (CORTICOIDES) BAJA (INMUNOMODULADORES NO CONVENCIONALES)</p>

Categoría Terapéutica	Justificación Clínica	Requerimiento de disponibilidad en CR	Nivel de Viabilidad
	(REMAP-CAP, 2025) respaldan su uso en CAP severa y COVID-19. Ya disponibles según MI5.		
Anticuerpos monoclonales (anti-IL-6, anti-IL-1, anti-PD-1)	Modulación de vías inflamatorias y restauración de inmunidad en infecciones bacterianas graves con resistencia antimicrobiana. Complemento al PROA en escenarios de sepsis de alta complejidad.	Adalimumab y otros biológicos incluidos en LOM 2025. Posición técnica sobre biosimilares establecida. Extensión a infecciones respiratorias graves exige evaluación de tecnología sanitaria (Dirección de Farmacoepidemiología). Infraestructura de cadena de frío disponible en tercer nivel.	MEDIA
Probióticos	Modulación de microbiota	No figuran en LOM 2025 ni en lineamientos	MEDIA

Categoría Terapéutica	Justificación Clínica	Requerimiento de disponibilidad en CR	Nivel de Viabilidad
	<p>intestinal y fortalecimiento de inmunidad de mucosas. Reducción de neumonía nosocomial y diarrea asociada a antibióticos en pacientes hospitalizados.</p>	<p>de Farmacoepidemiología CCSS. Disponibles en mercado privado. Requieren evaluación formal por el Comité de Farmacoterapia y definición de cepas con evidencia clínica para indicaciones específicas.</p>	
<p>Terapia respiratoria (fisioterapia / rehabilitación en UCI)</p>	<p>Brazo ejecutor de adyuvantes inhalados: higiene bronquial, movilización temprana, ventilación no invasiva y rehabilitación post-UCI. Actúa sinérgicamente con mucolíticos, broncodilatadores</p>	<p>Servicio presente en UCI de hospitales nacionales CCSS. Investigación UCR (2024) documenta ausencia de protocolos escritos estandarizados. Actualización post-pandemia (2023-2025) abre espacio para lineamientos formales de la Gerencia Médica.</p>	<p>MEDIA-ALTA</p>

Categoría Terapéutica	Justificación Clínica	Requerimiento de disponibilidad en CR	Nivel de Viabilidad
	y soporte nutricional.		
Fagoterapia (terapia de bacteriófagos)	Alternativa emergente frente a bacterias multirresistentes (XDR) en UCI. Complemento al PROA en escenarios de última línea antimicrobiana, especialmente en infecciones pulmonares crónicas.	Sin marco regulatorio nacional. Ley General de Salud y Ministerio de Salud no contemplan esta modalidad. Requiere: ensayos clínicos aprobados, biobancos de fagos con bioseguridad nivel 2 y especialistas en infectología. Actualmente en fase exploratoria en América Latina.	BAJA
Nanopartículas (sistemas nanoestructurados de administración)	Vectores de administración pulmonar de antibióticos con alta penetración tisular y menor toxicidad	Sin regulación específica en Costa Rica LOM 2025 no contempla esta categoría. Requiere: marcos de farmacovigilancia	BAJA

Categoría Terapéutica	Justificación Clínica	Requerimiento de disponibilidad en CR	Nivel de Viabilidad
	sistémica. Potencial en resistencia antimicrobiana y administración de antiinflamatorios pulmonares de precisión.	nanotecnológica, laboratorios de caracterización y ensayos clínicos de fase I-II. Inversión en infraestructura de alta tecnología es prerequisite.	

Fuente: Normativa de la Lista Oficial de Medicamentos¹³¹.

Al contrastar la evidencia científica, los marcos normativos de la institución y el testimonio directo de los especialistas, queda claro que la viabilidad de aplicar terapias adyuvantes no antibióticas en el entorno local depende enteramente de qué tan accesibles sean dentro del engranaje hospitalario. Esta relación se categoriza en los rangos de disponibilidad: alto, medio, media-baja y bajo, detallados en la Tabla 7. El análisis conjunto revela que, si bien diversos tratamientos están plenamente identificados en el inventario nacional, su implementación carece a menudo de rutas estandarizadas que guíen la práctica médica.

En el peldaño de disponibilidad alta aparecen los mucolíticos, la terapia respiratoria, el soporte nutricional y los inmunomoduladores (corticosteroides). Sobre los mucolíticos, la literatura destaca su rol en la gestión de secreciones y el refuerzo del aclaramiento mucociliar en cuadros infecciosos agudos. Los entrevistados validan esto al confirmar que son recursos habituales en las salas; sin embargo, admiten que su prescripción queda muchas veces al arbitrio del médico de turno por la falta de una guía formal que unifique criterios.

Para la terapia respiratoria, los estudios subrayan su importancia en movilizar secreciones y evitar colapsos pulmonares, algo que se respalda institucionalmente con la existencia de servicios de fisioterapia en los hospitales. En la práctica, los médicos reportan un uso intensivo, sobre todo en cuidados críticos, aunque señalan que la ejecución varía entre centros hospitalarios debido a que no siempre se cuenta con protocolos escritos que dicten el cómo y el cuándo de manera uniforme.

El soporte nutricional también goza de alta disponibilidad, fundamentado en investigaciones que prueban su impacto en la supervivencia del paciente crítico y en normativas que regulan la dieta hospitalaria. A pesar de ser visto como un eje del manejo integral, las entrevistas exponen una brecha: la valoración nutricional no siempre es temprana, y el momento de iniciar la intervención fluctúa según el servicio, evidenciando una desconexión entre tener el recurso y aplicarlo con oportunidad.

Respecto a los inmunomoduladores, tanto la ciencia como el cuadro básico de medicamentos institucional confirman su presencia para frenar cascadas inflamatorias. Los profesionales afirman usarlos con frecuencia en casos graves, pero advierten nuevamente sobre la disparidad en las dosis y la duración de los ciclos terapéuticos, un vacío que nace de la ausencia de lineamientos específicos para cada escenario clínico.

En un escalafón de disponibilidad media se sitúan los anticuerpos monoclonales y los probióticos. Los anticuerpos monoclonales aparecen en la literatura para casos complejos, pero su uso institucional está estrictamente regulado y bajo candados administrativos. Esto coincide con lo dicho por los especialistas, quienes ven su aplicación supeditada a trámites de aprobación y evaluaciones de comités, lo que condiciona su alcance real a pie de cama.

Sobre los probióticos, la ciencia apunta a beneficios en la microbiota y la prevención de diarreas por antibióticos. No obstante, las normas institucionales no los contemplan de forma oficial en los protocolos de atención. Esta orfandad normativa se traduce en que los médicos los utilicen solo en casos muy puntuales, basándose en su propio criterio o en la

disponibilidad comercial externa, marcando una distancia evidente entre lo que dice la teoría y lo que permite el hospital.

Las terapias de disponibilidad media-baja muestran un patrón similar: beneficios descritos en artículos de investigación que chocan con una falta de formalización en los reglamentos. En las entrevistas, esto se traduce en un uso ocasional o anecdótico, donde la intervención depende más del entusiasmo o conocimiento específico de un profesional que de una política de salud establecida.

Finalmente, en la disponibilidad baja se encuentran la fagoterapia y las nanopartículas. Mientras la literatura las posiciona como la gran promesa contra la resistencia bacteriana, en la normativa nacional simplemente no existen. Los profesionales ven estas opciones como algo lejano, casi experimental, que no tiene cabida en la rutina actual. Aquí, el consenso entre la teoría emergente y la realidad clínica es total: son herramientas del futuro, no del presente.

De corte transversal, esta triangulación permite observar que el acceso no se limita a que el fármaco esté en el estante. La integración real de estas adyuvancias depende de factores operativos como el seguimiento farmacoterapéutico y el acceso a datos clínicos precisos. Tanto los documentos como los testimonios sugieren que, sin estas condiciones, la incorporación de las terapias seguirá siendo fragmentada y dependiente de voluntades individuales más que de procesos sistémicos.

4.3.3 Estrategias para su incorporación y evaluación

Antes de profundizar en la propuesta, se presenta una síntesis de la revisión bibliográfica y los hallazgos clave derivados de las entrevistas. Este marco referencial permite contextualizar las necesidades detectadas y fundamentar los pilares que dan forma a la solución final.

Según el criterio de MII, es imperativo superar la fragmentación asistencial mediante la creación de protocolos y guías estandarizadas que definan el uso adecuado de estas

terapias. Sin embargo, el éxito de estos lineamientos está intrínsecamente ligado a la capacidad presupuestaria de la institución. La propuesta de adyuvancia es una estrategia de optimización de recursos, al mejorar la evolución clínica del paciente respiratorio y acelerar su recuperación, se generan ahorros significativos en días de cama y consumo de servicios críticos.

La transición de la evidencia científica hacia la práctica clínica requiere de una voluntad institucional plasmada en protocolos. Como sostiene MI2, la literatura médica internacional avala la eficacia de las terapias adyuvantes; sin embargo, su implementación en centros médicos nacionales, como el Hospital de Alajuela, sigue siendo esporádica. Por esa razón, MI2 propone la creación de un protocolo institucional estandarizado, no solo para que sirva de guía sino como un instrumento de cambio cultural.

MI3 enfatiza que la historia clínica demuestra que intervención de bajo costo y alto impacto como el posicionamiento prono, la higiene oral y el control estricto de la asepsia ofrecen beneficios superiores a muchas terapias complejas. MI3 recomienda paquetes integrales de atención que deben ser protocolizados y ejecutados de forma obligatoria. Al integrar la movilización mecánica y la higiene proactiva junto con el soporte nutricional y farmacológico previamente analizado, el sistema no solo protege al paciente de complicaciones, sino que eleva el estándar de seguridad hospitalaria al nivel de las mejores prácticas internacionales.

La visión de MI4 enfatiza que la excelencia clínica no debe depender de la iniciativa individual, sino de la estandarización sistémica. Propone el manejo de infecciones respiratorias graves por gérmenes multirresistentes de manera estandarizada, al ingresar un paciente a unidades críticas, se activan automáticamente protocolos de rehabilitación cardiopulmonar precoz, soporte mucolítico y estrategias de destete ventilatorio temprano. Esta estandarización convierte el soporte adyuvante en una pieza fundamental del tratamiento médico, elevando el estándar de cuidado a nivel nacional.

La propuesta de MI7 es integrar los paquetes de adyuvancia en las órdenes de ingreso del paciente, convirtiéndolos en una rutina clínica y no una decisión aislada. F2 menciona que la estrategia de seguimiento farmacoterapéutico al egreso es indispensable para evitar las recaídas, particularmente en un entorno como el costarricense, donde los factores climáticos aumentan la recurrencia de patologías respiratorias. Adicional, menciona que el impacto de las terapias debe evaluarse mediante indicadores de continuidad asistencial, por ejemplo: tasa de reingreso hospitalario y el nivel de adherencia post-alta.

La garantía de un uso racional y seguro de las alternativas adyuvantes debe sustentarse en un modelo de monitorización dinámico y multidisciplinario. Tal como lo establece F3, la evaluación del impacto clínico no es inmediato ni aislado, requiere observación continua y de una colaboración estrecha entre los servicios de enfermería y terapia respiratoria para documentar la evolución física del paciente. Propone que la eficacia se mida a través de la cinética de resolución de síntomas, priorizando la estabilidad de la saturación de oxígeno y la limpieza del campo pulmonar a la auscultación.

F1 propone que la implementación de estas terapias desde el soporte nutricional hasta el manejo respiratorio sea evaluada mediante indicadores de seguridad, tales como la tasa de interacciones detectadas y el cumplimiento de la conciliación medicamentosa. F5 establece que cualquier alternativa adyuvante debe operar bajo el marco de los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA). La estrategia se basa en educación continua del personal y la vigilancia epidemiológica en tiempo real. Cuando se une el soporte físico y el metabólico como una profilaxis y tratamiento antibiótico preciso, el sistema de salud no solo mejora la evolución del paciente, sino que protege su arsenal terapéutico frente a la amenaza de la resistencia bacteriana.

La validación final de las alternativas adyuvantes reside en su capacidad de generar un diferencial positivo en la gestión hospitalaria. Según F4, la estrategia de evaluación debe basarse en el contraste de resultados entre pacientes que reciben soporte adyuvante y aquellos

bajo terapia convencional, recomendando el uso de indicadores de eficiencia clínica como la estancia hospitalaria y la velocidad de resolución de la fase aguda.

La triangulación del tercer objetivo específico permite validar las propuestas de los profesionales entrevistados a la luz de la evidencia científica internacional. Las alternativas identificadas por médicos y farmacéuticos costarricenses (fisioterapia respiratoria, mucolíticos como N-acetilcisteína, corticosteroides y probióticos) corresponden a las categorías de mayor respaldo en la literatura especializada para contextos de recursos limitados. Lagadinou et al. (2020) documentan que fármacos no antibióticos con propiedades antimicrobianas complementarias, incluyendo mucolíticos y corticosteroides en dosis antiinflamatorias, han mostrado beneficio en infecciones respiratorias graves cuando se incorporan como parte de un esquema multidisciplinario y protocolizado.

La propuesta que emerge de la convergencia entre los testimonios de los especialistas y la evidencia disponible puede organizarse en dos niveles de viabilidad. En primer lugar, las alternativas de alta viabilidad inmediata en el sistema hospitalario costarricense comprenden: (a) fisioterapia respiratoria precoz con dispositivos disponibles en la red de la CCSS (chaleco percutor, espirómetro de incentivo, acapella), respaldada por evidencia de la SEPAR93; (b) N-acetilcisteína oral o IV como mucolítico y antioxidante con potencial efecto anti-biofilm sobre *P. aeruginosa*; (c) corticosteroides sistémicos (dexametasona, hidrocortisona) en neumonía hiperinflamatoria o shock séptico, con evidencia de nivel moderado-alto; y (d) soporte nutricional especializado y probióticos para preservar la microbiota frente al impacto de los carbapenémicos. En segundo lugar, las alternativas de viabilidad media o emergente: bacteriófagos, anticuerpos monoclonales, nanopartículas, enfrentan barreras regulatorias y de infraestructura que las sitúan como objetivos de investigación a mediano plazo en Costa Rica.

Una divergencia relevante entre médicos y farmacéuticos se identifica en el alcance de la propuesta: los médicos tienden a enfocarse en intervenciones farmacológicas y de dispositivos, mientras que los farmacéuticos amplifican la perspectiva hacia la seguridad del

esquema completo (interacciones, conciliación medicamentosa, técnica de administración, farmacovigilancia). Esta complementariedad subraya la necesidad de que cualquier protocolo de adyuvancia sea diseñado conjuntamente por ambos grupos, tal como lo propone el modelo PROA promovido por la OMS. La información recolectada respalda que el sistema de salud costarricense posee la capacidad técnica para implementar estas alternativas; el reto es transformar el conocimiento individual en política institucional estandarizada.

A partir del análisis integrado de la evidencia internacional y los criterios clínicos identificados en los testimonios de los profesionales consultados, fue posible construir una propuesta sistematizada alternativas adyuvantes racionales aplicables del contexto hospitalario costarricense. Esta esta propuesta no constituye un listado exhaustivo de todas las intervenciones documentadas en la literatura, sino una selección razonada orientada por dos criterios fundamentales: la viabilidad operativa dentro del sistema de salud nacional y el potencial de impacto clínico medible en el manejo de infecciones respiratorias nosocomiales por patógenos multirresistentes.

Cada alternativa fue evaluada considerando su disponibilidad actual en la red de la caja costarricense de seguro social, su perfil de seguridad en pacientes críticos con comorbilidades, y la solidez de la evidencia que respalda su uso como complemento al esquema antibiótico principal. Las intervenciones de alta viabilidad corresponden a opciones de incorporación inmediata en protocolos institucionales, mientras que aquellas clasificadas por IP habilidad media o baja se presentan como horizontes de desarrollo progresivo, cuya implementación requiere condiciones institucionales, tecnológicas o presupuestarias que actualmente no están garantizadas de forma uniforme en todos los centros de la red nacional.

Lo siguiente se organiza en tres componentes para así orientar de una mejor forma las terapias adyuvantes para su implementación y evaluación:

a. Condiciones institucionales para la implementación

La incorporación sistemática de terapias adyuvantes no antibióticas en el sistema hospitalario costarricense no se logra únicamente mediante la adquisición de insumos o la

actualización de conocimientos clínicos. Requiere, antes que todo, el establecimiento de condiciones institucionales que conviertan la evidencia científica en práctica clínica estandarizada y sostenible. Los hallazgos de esta investigación identifican cuatro condiciones institucionales fundamentales que deben concurrir de manera simultánea para que la implementación sea viable, equitativa y duradera en la red de la CCSS.

La primera condición es la protocolización formal. Los especialistas consultados (MI1, MI2, MI4) coinciden en que la fragmentación de la práctica clínica actual obedece, en gran medida, a la ausencia de protocolos escritos que normen el inicio, la dosis, la duración y los criterios de suspensión de cada terapia adyuvante. Un protocolo institucional, avalado por la Gerencia Médica de la CCSS y basado en la mejor evidencia disponible para el contexto nacional, transforma la decisión individual en una rutina clínica reproducible. Este protocolo debe ser específico por nivel de atención, hospitales nacionales, regionales y periféricos y debe contemplar los recursos reales disponibles en cada centro, evitando la generación de estándares que solo sean aplicables en establecimientos de tercer nivel.

La segunda condición es el fortalecimiento del trabajo interdisciplinario. La evidencia y los testimonios coinciden en que las terapias adyuvantes no son intervenciones de una sola disciplina: su aplicación óptima requiere la acción articulada de médicos intensivistas, farmacéuticos hospitalarios, nutricionistas clínicos, fisioterapeutas respiratorios y personal de enfermería especializado. Esto implica que los servicios de UCI y neumología deben contar con equipos multidisciplinarios formalmente constituidos, con roles claramente definidos y sesiones periódicas de revisión clínica donde se evalúen los resultados de las terapias implementadas. El farmacéutico hospitalario, en particular, debe integrarse como actor central en la validación de la seguridad del esquema combinado, la detección de interacciones medicamentosas y el monitoreo de la adherencia al protocolo.

La tercera condición es la generación y uso sistemático de datos microbiológicos locales. Como señala MI6, depender de guías internacionales sin adaptar sus recomendaciones al perfil epidemiológico nacional representa una limitación estructural. La

implementación de las terapias adyuvantes debe estar orientada por antibiogramas institucionales actualizados, generados periódicamente por los laboratorios de microbiología de cada hospital con base en sus propios aislamientos de patógenos multirresistentes. El Informe Interactivo de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana del INCIENSA (2023) ofrece un marco de referencia nacional, pero su traducción al nivel hospitalario exige que cada centro genere sus propias estadísticas de resistencia y las incorpore activamente en las decisiones terapéuticas.

La cuarta condición es la actualización continua del personal de salud. Las terapias adyuvantes no antibióticas representan un campo de evolución acelerada, con evidencia nueva que emerge constantemente en la literatura especializada. El CENDEISS, como entidad formadora de la CCSS, debe asumir un rol activo en el diseño de programas de educación continua específicos para el manejo de infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, con énfasis en el uso racional de adyuvantes. Estos programas deben llegar, de forma diferenciada, tanto a médicos como a farmacéuticos y al resto del equipo clínico, consolidando una cultura institucional orientada a la evidencia.

b. Recursos necesarios para la implementación

La viabilidad de las terapias adyuvantes en el contexto costarricense no depende, en su mayoría, de la adquisición de tecnología costosa o de insumos inaccesibles. El análisis de disponibilidad presentado en la Tabla 7 confirma que los recursos de mayor impacto clínico inmediato ya forman parte del sistema. Sin embargo, su activación sistemática requiere tanto recursos físicos como humanos e informativos que deben ser reconocidos y gestionados de manera explícita.

En cuanto a recursos farmacológicos, la N-acetilcisteína, los corticosteroides sistémicos (dexametasona, hidrocortisona, prednisona), los broncodilatadores y las formulaciones de nutrición enteral y parenteral ya están incluidos en la Lista Oficial de Medicamentos 2025 de la CCSS. Su disponibilidad en los servicios de UCI y neumología debe ser garantizada mediante sistemas de reposición automatizada y cadenas de suministro

robustas, evitando desabastecimientos que obliguen a sustituir los esquemas protocolizados por alternativas de menor eficacia. Para los inmunomoduladores como tocilizumab y baricitinib, cuya disponibilidad es media según el análisis, se requiere la elaboración de lineamientos de uso restringido por parte del Comité Central de Farmacoterapia, que definan los criterios clínicos y laboratoriales que habilitan su prescripción, reduciendo la variabilidad y el uso fuera de indicación.

En cuanto a recursos de soporte no farmacológico, los equipos de fisioterapia respiratoria: chaleco percutor, espirómetro de incentivo, dispositivo Acapella y sistemas de ventilación no invasiva, ya están presentes en los hospitales nacionales de la CCSS, según confirma la investigación de la Universidad de Costa Rica (2024). El recurso pendiente no es el equipo sino la estandarización de su uso: se requieren protocolos escritos que definan la frecuencia, la técnica y los criterios de respuesta para cada modalidad de fisioterapia, diferenciados por el perfil clínico del paciente (ventilado mecánicamente, con traqueostomía, en destete ventilatorio, en etapa de recuperación). Esto convierte la terapia respiratoria de una práctica dependiente del criterio individual en una intervención con respaldo institucional.

En cuanto a recursos de información y tecnología, el Expediente Digital Único en Salud (EDUS) de la CCSS representa un activo estratégico de primer orden. Su uso sistemático por el equipo farmacéutico permite el seguimiento longitudinal del paciente, la detección temprana de interacciones medicamentosas y la verificación de la conciliación farmacoterapéutica en el momento del ingreso, durante la estancia y al alta. La incorporación de alertas clínicas automatizadas en el EDUS, vinculadas a los protocolos de adyuvancia, elevaría significativamente la seguridad del esquema combinado y reduciría la dependencia del criterio individual para la detección de eventos adversos.

c. Indicadores de evaluación clínica

La implementación de terapias adyuvantes no antibióticas en el sistema hospitalario costarricense solo adquiere valor científico y operativo si se acompaña de un sistema riguroso

de evaluación clínica. Sin medición sistemática, resulta imposible determinar si los recursos invertidos generan beneficio clínico real, identificar las condiciones bajo las cuales una terapia es más efectiva, o detectar tempranamente señales de seguridad que requieran ajustes al protocolo. A continuación se proponen indicadores organizados en tres dimensiones: eficacia clínica, seguridad farmacológica y eficiencia hospitalaria.

En la dimensión de eficacia clínica, el indicador primario es la reducción de días de ventilación mecánica invasiva en pacientes con infección respiratoria por patógenos multirresistentes que reciben terapia adyuvante, comparada con cohortes históricas o con grupos control bajo esquema estándar. Como indicadores secundarios de eficacia se proponen: (a) tiempo hasta estabilización clínica, medido como el número de días desde el inicio de la adyuvancia hasta que el paciente alcanza criterios de estabilidad definidos ($SpO_2 \geq 94\%$, ausencia de fiebre por 48 horas, reducción documentada de marcadores inflamatorios); (b) tasa de resolución radiológica a los 7 y 14 días de tratamiento; (c) cinética de descenso de biomarcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina, propuesta por F3 como indicador de respuesta al esquema combinado.

En la dimensión de seguridad farmacológica, los indicadores propuestos son: (a) tasa de interacciones medicamentosas clínicamente significativas detectadas por el farmacéutico hospitalario durante la revisión del esquema combinado; (b) tasa de conciliación farmacoterapéutica completada al ingreso y al alta, como medida de la calidad del proceso de transición asistencial; (c) incidencia de eventos adversos atribuibles a las terapias adyuvantes (nefrotoxicidad por uso prolongado de N-acetilcisteína IV en altas dosis, hiperglucemia por corticosteroides, desbalance electrolítico por nutrición parenteral); (d) tasa de cumplimiento del protocolo de adyuvancia, expresada como el porcentaje de pacientes elegibles que recibieron la terapia en la dosis y el momento indicados.

En la dimensión de eficiencia hospitalaria, los indicadores clave son: (a) estancia hospitalaria media en UCI para pacientes con IRH multirresistente que reciben esquema con adyuvancia versus esquema antibiótico estándar; (b) tasa de reingreso hospitalario a los 30

días del alta, propuesta por F2 como indicador de continuidad asistencial y de la solidez del seguimiento farmacoterapéutico post-egreso; (c) consumo de antibióticos de último recurso (colistina, carbapenémicos de cuarta generación) expresado en dosis diarias definidas por 100 días-cama, como indicador del impacto del esquema adyuvante sobre el PROA institucional; (d) costo promedio del esquema terapéutico completo por episodio de IRH multirresistente, para determinar el diferencial de costo-efectividad respecto al esquema convencional.

La medición de estos indicadores debe realizarse de forma prospectiva, integrando los datos del EDUS con los registros del servicio de farmacia y los reportes del laboratorio de microbiología. Se recomienda establecer un comité de seguimiento interdisciplinario — integrado por farmacéuticos, médicos intensivistas y epidemiólogos hospitalarios— que revise los indicadores con una periodicidad mínima trimestral y genere reportes formales que retroalimenten la actualización de los protocolos. Este ciclo de mejora continua es, en última instancia, la garantía de que la implementación de terapias adyuvantes no antibióticas en Costa Rica evolucione desde la iniciativa individual hacia una política de salud basada en evidencia nacional.

Para los profesionales entrevistados, la implementación de terapias adyuvantes no antibióticas en un entorno hospitalario va mucho más allá de tener los tratamientos disponibles; se trata de un proceso que exige una organización institucional progresiva. Según sus testimonios, intervenciones como la fisioterapia respiratoria, el uso de mucolíticos, corticosteroides y el soporte nutricional se aplican con mayor consistencia solo cuando existen protocolos definidos que establecen claramente el momento de inicio, la duración y las condiciones del seguimiento clínico. Ante la falta de estos lineamientos, la aplicación de dichas terapias termina dependiendo del criterio individual, lo cual dificulta la evaluación posterior y limita cualquier posibilidad de comparar resultados entre pacientes.

Esta perspectiva se alinea con lo expuesto en la literatura del estudio, la cual define a la protocolización formal como la primera condición institucional necesaria para que las

terapias adyuvantes se implementen de manera sostenida, logrando así que la evidencia científica se convierta en una práctica clínica estructurada. En este sentido, se señala que para incorporar estas intervenciones de forma sistemática es necesario que los protocolos institucionales no solo indiquen la situación clínica en la que deben usarse, sino que también definan la técnica, la frecuencia y los criterios de respuesta para cada modalidad, sobre todo en casos como la fisioterapia respiratoria y el soporte metabólico.

Los testimonios también dejaron en evidencia que la efectividad de las terapias depende mucho más de la disponibilidad funcional de los recursos humanos y tecnológicos que de tener los insumos en existencia. Los profesionales explicaron que, aunque medicamentos como los mucolíticos o los corticosteroides suelen estar disponibles en el hospital, su uso uniforme requiere sistemas de reposición eficientes, una coordinación estrecha entre servicios y un seguimiento continuo del paciente. Esta observación coincide con la literatura, que indica que incluso los fármacos presentes en la Lista Oficial de Medicamentos, como la N-acetilcisteína y los corticosteroides sistémicos, deben integrarse dentro de sistemas de reposición automatizada y protocolos operativos que garanticen su disponibilidad permanente y su aplicación bajo criterios clínicos claros.

Respecto a las terapias emergentes, como los bacteriófagos, los anticuerpos monoclonales, los inmunomoduladores y las nanopartículas, los entrevistados indicaron que su implementación es percibida como un proceso gradual que está sujeto a condiciones regulatorias y tecnológicas específicas. Los especialistas subrayaron que estas opciones requieren de una validación institucional previa y de la capacitación del personal antes de poder ser integradas formalmente en los protocolos clínicos. Esto coincide con lo descrito en la literatura, que señala cómo las barreras relacionadas con la infraestructura, la regulación sanitaria y la disponibilidad tecnológica condicionan la incorporación de estas alternativas en el mediano plazo dentro del sistema hospitalario nacional.

Desde la perspectiva de la evaluación clínica, los profesionales señalaron que incorporar terapias adyuvantes debe ir de la mano con mecanismos de seguimiento que

permitan medir el impacto real en la evolución del paciente. Los testimonios indicaron que factores como la estabilización respiratoria, la reducción progresiva de secreciones y la mejora en los parámetros clínicos son elementos observables fundamentales para valorar la respuesta al tratamiento. Esta percepción se relaciona estrechamente con la literatura del estudio, que propone el uso de indicadores clínicos específicos para evaluar la eficacia, tales como el tiempo necesario para alcanzar la estabilización clínica, la resolución progresiva de las imágenes radiológicas y la disminución de biomarcadores inflamatorios, incluyendo la proteína C reactiva y la procalcitonina.

En el ámbito farmacéutico, los testimonios destacaron que la evaluación de seguridad es un componente clave para implementar estas terapias. Los farmacéuticos entrevistados hicieron énfasis en que la conciliación farmacoterapéutica y la vigilancia constante de las interacciones medicamentosas son prácticas indispensables para identificar los riesgos asociados al uso simultáneo de varios tratamientos. Este planteamiento coincide con lo expuesto en la literatura, que establece que indicadores como la tasa de interacciones detectadas, la frecuencia de eventos adversos y el cumplimiento del protocolo terapéutico son herramientas esenciales para evaluar la seguridad de los esquemas combinados.

Asimismo, los profesionales mencionaron que la evaluación de estas terapias no debe limitarse únicamente al impacto clínico individual, sino que debe considerar también la influencia que tienen sobre la dinámica del hospital. Se indicó que la reducción en los días de estancia hospitalaria y la continuidad del tratamiento una vez que el paciente recibe el alta son aspectos fundamentales para valorar la utilidad de las intervenciones adyuvantes. Esta idea está respaldada por la literatura, que propone emplear indicadores de eficiencia hospitalaria, tales como la estancia media en unidades de cuidados críticos, la tasa de reingresos y el consumo de antibióticos de último recurso, para medir el impacto operativo de estas terapias dentro del sistema.

Tanto los testimonios de los profesionales como la evidencia científica coinciden en que la implementación de estas terapias debe realizarse bajo un modelo de seguimiento

continuo que permita ajustar los protocolos conforme a los resultados observados. Los profesionales indicaron que la revisión periódica de los indicadores clínicos facilita que la toma de decisiones terapéuticas se base en la experiencia acumulada dentro de la propia institución. Esta observación se vincula directamente con lo planteado en la literatura, donde se establece que la medición prospectiva de indicadores a través de sistemas institucionales de información permite integrar datos terapéuticos, farmacológicos y microbiológicos, lo cual favorece la actualización constante de los protocolos de atención.

Tras analizar a fondo la evidencia científica, el marco normativo actual y las condiciones reales de nuestros hospitales en Costa Rica, es evidente que necesitamos pautas claras para integrar terapias adyuvantes no antibióticas en el tratamiento de infecciones respiratorias multirresistentes.

Durante el diagnóstico, identificamos diversas opciones terapéuticas cuya viabilidad depende directamente de lo que ya tenemos disponible, los protocolos vigentes y la capacidad técnica de nuestros equipos. Vimos que, mientras algunas alternativas pueden implementarse de inmediato, otras requieren un proceso más pausado de validación, regulación o fortalecimiento institucional antes de adoptarlas de forma rutinaria.

Con esto en mente, hemos diseñado una propuesta estructurada que organiza las terapias según su viabilidad operativa. El objetivo es facilitar su integración progresiva en la práctica clínica y asegurar que su impacto se evalúe con indicadores claros, tanto clínicos como de gestión. En última instancia, buscamos fortalecer la toma de decisiones basada en evidencia y promover un uso racional y seguro de estas terapias en casos de infección respiratoria grave.

1. Prioridad inicial de implementación (Alta viabilidad)

Estas medidas tienen respaldo clínico sólido y los recursos ya están disponibles en los servicios, por lo que su inclusión en los protocolos de manejo puede ser inmediata:

- Optimización de mucolíticos: Priorizar el uso de N-acetilcisteína para mejorar el aclaramiento mucociliar y facilitar la higiene bronquial, especialmente en pacientes que requieren ventilación mecánica prolongada.
- Soporte nutricional temprano: Implementar pautas de nutrición enteral o parenteral desde el ingreso. Es fundamental para contrarrestar el estado hipercatabólico y evitar el deterioro nutricional derivado de la infección grave.
- Corticosteroides sistémicos: Estandarizar el uso de dexametasona o hidrocortisona en pacientes con perfiles de respuesta inflamatoria severa, siempre bajo criterios clínicos bien definidos.
- Broncodilatadores: Reducción de broncoespasmos y fundamentales en UCI.

2. Nivel de implementación progresiva (Viabilidad media)

En este nivel encontramos terapias que requieren un proceso de estandarización antes de ser implementadas de forma generalizada. Necesitamos definir guías claras sobre indicaciones, dosificación y criterios de seguimiento:

- Terapia respiratoria estructurada: Fortalecer la movilización temprana, la rehabilitación y la higiene bronquial dentro de las unidades de cuidados intensivos. Dada la existencia actual de estos servicios, es un objetivo perfectamente alcanzable a corto-mediano plazo.
- Anticuerpos monoclonales: Evaluar su uso para modular vías inflamatorias en escenarios clínicos muy específicos. Requiere lineamientos institucionales claros para su prescripción.
- Probióticos: Incorporar esta estrategia como medida complementaria para proteger la microbiota intestinal y reducir las complicaciones derivadas del uso prolongado de antibióticos.

3. Nivel de desarrollo futuro (Viabilidad baja o emergente)

Estas alternativas representan el futuro del tratamiento, pero actualmente se encuentran en una fase que requiere investigación, infraestructura tecnológica especializada y un marco regulatorio más robusto antes de pasar a la práctica clínica rutinaria:

- **Inmunomoduladores avanzados:** Terapias biológicas que aún requieren desarrollo protocolario y evaluación de su viabilidad en nuestro sistema.
- **Fagoterapia:** Una alternativa muy prometedora para enfrentar bacterias multirresistentes, pero que hoy requiere escenarios de alta complejidad.
- **Nanopartículas terapéuticas:** Sistemas avanzados para la administración pulmonar dirigida de fármacos antiinflamatorios y antibióticos.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

En respuesta directa al primer objetivo específico, los hallazgos confirman que el manejo de infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes en Costa Rica se estructura bajo un modelo empírico-dirigido bidimensional, donde el esquema antibiótico de amplio espectro inicial (carbapenémicos más vancomicina o linezolid) se desescala según antibiograma. Esta estructura es funcionalmente compatible con las guías ATS/ IDSA⁹⁰, pero su implementación en el país depende casi exclusivamente del criterio médico individual, sin respaldo de protocolos institucionales formalizados. La ausencia de estos lineamientos representa una vulnerabilidad sistémica que compromete la equidad en la calidad de la atención.

En este contexto, la incorporación de terapias adyuvantes no antibióticas tampoco cuenta con protocolos que regulen su uso, lo que genera una brecha adicional entre la práctica costarricense y los estándares internacionales revisados, entre ellos la guía NICE NG250 y las propias directrices ATS/ IDSA, que contemplan la desescalada, el monitoreo con biomarcadores y el soporte ventilatorio no invasivo como componentes integrados del esquema terapéutico⁹¹.

En función del análisis realizado, las conclusiones generales buscan integrar los hallazgos obtenidos a lo largo de la investigación, sintetizando las diferencias observadas entre Costa Rica y países desarrollados en la implementación de terapias adyuvantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves.

Se consideran aspectos relacionados con esquemas terapéuticos actuales, terapias adyuvante, la evidencia científica disponible, la protocolización de las prácticas clínicas, la adopción de estándares y terapias internaciones y el rol de los profesionales médicos y farmacéuticos en la validación y seguimiento de estas terapias.

5.1.1 Identificar los esquemas terapéuticos actuales utilizados para infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, incluyendo la presencia o ausencia de terapias adyuvantes no antibióticas mapeando indicaciones, combinaciones y condiciones de uso.

Se concluye que el tratamiento de las infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes se basa, sobre todo, en el uso de antibióticos de amplio espectro, los cuales se ajustan conforme llegan los resultados microbiológicos y observamos cómo evoluciona el paciente. Sin embargo, nuestro análisis muestra que estos esquemas no se limitan solo a fármacos, sino que se complementan con varias terapias adyuvantes no antibióticas, adaptadas a las necesidades específicas y a las condiciones particulares de cada caso.

Está claro que el tratamiento de las infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes se basa, sobre todo, en el uso de antibióticos de amplio espectro, los cuales se ajustan conforme llegan los resultados microbiológicos y observamos cómo evoluciona el paciente. Sin embargo, nuestro análisis muestra que estos esquemas no se limitan solo a fármacos, sino que se complementan con varias terapias adyuvantes no antibióticas, adaptadas a las necesidades específicas y a las condiciones particulares de cada caso.

Las terapias no antibióticas, a nivel internacional, han dejado de ser secundarias para convertirse en intervenciones de supervivencia. El uso de probióticos para proteger la microbiota del impacto de los carbapenémicos, el uso de esteroides para prevenir daños estructurales y la fisioterapia mecánica son pilares que garantizan que el paciente soporte la toxicidad del tratamiento antimicrobiano. La presente investigación identificó que este uso, aunque reconocido por los profesionales consultados, carece de estandarización: los criterios de aplicación de corticosteroides sistémicos, broncodilatadores y fisioterapia respiratoria descritos por los informantes coinciden con los umbrales clínicos establecidos en la guía ATS/ IDSA: Gravedad del compromiso respiratorio, presencia de shock séptico, Bronco obstrucción documentada; pero su activación depende del juicio individual y no de un algoritmo formalizado⁸⁷.

Entre estas opciones, destacan los mucolíticos (especialmente la N-acetilcisteína y el ambroxol), que son fundamentales para aquellos pacientes que tienen problemas para eliminar las secreciones respiratorias. También es una intervención muy frecuente la fisioterapia respiratoria; se aplica sobre todo en quienes están bajo ventilación mecánica o tienen la función pulmonar comprometida, ya que ayuda a movilizar las secreciones y mejora el intercambio gaseoso.

Por otro lado, cuando los tratamientos antibióticos se prolongan, especialmente en pacientes críticos, solemos ver el uso de probióticos. Esto ayuda a mantener el equilibrio de la microbiota y a reducir las alteraciones que provoca el uso continuado de antimicrobianos. Asimismo, el soporte nutricional resulta clave, sobre todo en hospitalizaciones largas o cuando el metabolismo del paciente está afectado, ya que favorece la recuperación y mejora la tolerancia al tratamiento farmacológico.

En cuanto a los casos de infecciones respiratorias más graves, se recurre a terapias inmunomoduladoras para intentar controlar mejor la respuesta inflamatoria e inmunológica. Si miramos lo que se hace en otros países desarrollados, observamos el uso de anticuerpos monoclonales, fagoterapia y nanopartículas combinadas con antibióticos. Estas son estrategias muy específicas que se aplican en entornos controlados, principalmente cuando el objetivo es maximizar la eficacia frente a microorganismos multirresistentes.

En la práctica, estas terapias adicionales no se eligen al azar. Suelen reservarse para infecciones graves, situaciones de ventilación mecánica prolongada, exceso de secreciones o cuando el tratamiento antibiótico inicial no está funcionando como esperábamos. Combinarlas con los antibióticos es, en esencia, una forma de mejorar el resultado clínico y reducir las complicaciones propias de las infecciones persistentes.

La integración de estas terapias confirma que el manejo de las infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes se ha consolidado como un enfoque terapéutico integral. Cada una de estas ayudas cumple una función muy concreta, aunque, como es

lógico, su aplicación real siempre va a depender de la situación clínica del paciente y de los recursos que tenga disponibles cada hospital.

5.1.2 Comparar la evidencia clínica y los marcos de utilización de terapias adyuvantes no antibióticas en países desarrollados contextualizando eficacia, seguridad y el rol del profesional en farmacia en la validación y seguimiento.

Se evidencia la diferencia marcada entre Costa Rica y países desarrollados en cuanto al respaldo científico, protocolos clínicos y sistematización del uso de terapias adyuvantes no antibióticos en infecciones respiratorias graves. Mientras que en España, Estados Unidos o México la implementación se apoya en guías institucionales formales, en Costa Rica la práctica se basa principalmente en el criterio clínico individual y en la disponibilidad de recursos hospitalarios. Esta brecha se vuelve especialmente visible el contraste del modelo costarricense con lo establecido en las guías, que incorporan recomendaciones explícitas y actualizadas sobre el uso de corticosteroides de neumonía hospitalaria grave, el soporte ventilatorio no invasivo y la estratificación mediante herramientas como el CURB65, convirtiendo en norma lo que en Costa Rica aún depende de la discrecionalidad clínica⁸⁸.

Las diferencias observadas no se deben únicamente al conocimiento clínico, sino a factores estructurales, por ejemplo: disponibilidad de recursos financieros y tecnológicos, limitaciones de personal especializado, falta de herramientas de monitoreo y barreras culturales que restringen la autonomía del farmacéutico.

La ausencia de marcos regulatorios y protocolos locales compromete la validación sistemática de la seguridad y eficacia en el entorno costarricense. La valoración de la evidencia por parte del cuerpo médico (moderada a limitada) y la incertidumbre del personal farmacéutico sugieren que, ante la falta de guías propias, la seguridad del paciente depende de extrapolaciones de literatura extranjera que no siempre consideran las particularidades epidemiológicas locales (como los patrones de resistencia previamente descritos). Por tanto, la sistematización del conocimiento es una condición indispensable para garantizar que el

perfil de seguridad de las terapias adyuvantes se mantenga dentro de márgenes controlados y predecibles.

La evidencia revisada confirma que las terapias adyuvantes no antibióticas juegan un papel clave en el manejo de infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes. No solo mejoran el estado general del paciente, sino que ayudan a reducir la carga bacteriana, permitiendo que los antibióticos actúen de forma más eficaz. En este sentido, los mucolíticos y la fisioterapia respiratoria son fundamentales, ya que al facilitar la eliminación de secreciones (que suelen actuar como focos de infección), permiten una mejor penetración de los fármacos y disminuyen la persistencia de microorganismos.

Por otro lado, el uso de probióticos, el soporte nutricional y los inmunomoduladores ayuda a fortalecer las defensas y la respuesta fisiológica del paciente. Esto resulta crucial en infecciones complejas, ya que favorece una mejor respuesta al tratamiento y reduce los riesgos de complicaciones derivadas de terapias prolongadas. Al tratarse de intervenciones con un perfil de seguridad bien conocido y de uso frecuente en el entorno hospitalario, su integración en esquemas terapéuticos combinados es mucho más sencilla.

A otro nivel, tenemos terapias como los anticuerpos monoclonales, la fagoterapia y el uso de nanopartículas, que han demostrado un gran potencial en países desarrollados para neutralizar patógenos multirresistentes y potenciar la acción antimicrobiana. Sin embargo, su aplicación no es libre; requiere marcos de trabajo muy estrictos que incluyen protocolos institucionales claros, un seguimiento constante de la seguridad y una evaluación sistemática de los resultados para minimizar cualquier riesgo.

Al comparar cómo se gestionan estas terapias, la diferencia es notable. En países desarrollados, existen lineamientos estructurados que definen los criterios para elegir al paciente, las indicaciones precisas y los mecanismos de seguimiento, lo que facilita evaluar la eficacia y la seguridad de forma constante. En nuestro contexto nacional, aunque sí se utilizan diversas terapias adyuvantes, su aplicación depende más de la disponibilidad de recursos en el centro médico y del criterio clínico individual. Esto hace que sea más difícil

sistematizar el registro de resultados y realizar una evaluación continua de la seguridad terapéutica.

En conclusión, la lección principal de esta comparación es que la eficacia y seguridad de estas terapias no dependen solo de tener acceso a ellas. Lo verdaderamente importante es contar con marcos institucionales que permitan validarlas, monitorearlas y evaluarlas de forma constante. Este es el paso clave para fortalecer un uso racional de estas intervenciones en el manejo de las infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes.

El rol del farmacéutico en la práctica costarricense se percibe como más operativa y reactiva, con funciones centradas en dispensación, abastecimiento y gestión de unidades. La gestión clínica del farmacéutico y la formalización del seguimiento farmacoterapéuticos son limitadas, y la participación en decisiones terapéuticas es poco frecuente. Incluso cuando se intenta implementar un modelo de farmacia clínica avanzada, existen barreras organizacionales, algunos médicos muestran poca apertura a la intervención farmacéutica y no siempre se reconoce la figura del farmacéutico clínico con dedicación exclusiva.

Por último, en contextos internacionales, el farmacéutico clínico participa activamente en equipos multidisciplinarios, validando indicaciones, ajustando esquemas terapéuticos y evaluando la eficacia y seguridad de las intervenciones. Esta participación encuentra su expresión más concreta en el marco de los programas de optimización de antimicrobianos (PROA), que las guías ATS/IDSA y la NICE NG250 reconocen de forma convergente como el mecanismo institucional que articula la desescalada terapéutica, la vigilancia epidemiológica y la educación del personal, convirtiendo al farmacéutico clínico en el eje central de la gobernanza antimicrobiana hospitalaria^{87,88}. En Costa Rica, el farmacéutico mantiene un rol más operativo, centrado en dispensación, abastecimiento y gestión de dosis, con participación limitada en decisiones terapéuticas y seguimiento clínico formal.

5.1.3 Proponer alternativas adyuvantes racionales aplicables al contexto hospitalario priorizando opciones evaluables en futuros protocolos de atención clínica.

La evidencia recolectada indica que el sistema hospitalario costarricense posee una ventaja competitiva: la capacidad humana y técnica para implementar intervenciones no necesariamente costosas, sino racionales. Esta propuesta no busca sustituir la terapia antibiótica, sino crear un ecosistema de soporte (nutricional, respiratorio, físico y farmacológico) que maximice la respuesta del paciente.

En este sentido, el fortalecimiento de la adyuvancia en las infecciones respiratorias graves depende de cuatro pilares: la protocolización estandarizada, la accesibilidad logística, el monitoreo dinámico y la generación de evidencia microbiológica local.

La propuesta consolidada, sustentada por farmacéuticos y médicos especialistas, posiciona a la adyuvancia no como un gasto, sino como una estrategia de optimización de recursos. Al integrar la fisioterapia precoz, el soporte nutricional, la farmacodinamia y una vigilancia epidemiológica local, el sistema no solo mejora la evolución del paciente, sino que protege el arsenal antibiótico y garantiza una práctica clínica más eficiente, equitativa y segura. Con este modelo, la adyuvancia deja de ser una opción aislada para convertirse en el estándar de cuidado del paciente crítico costarricense.

Al analizar las posibles alternativas adyuvantes no antibióticas en el ámbito hospitalario, quedó claro que la viabilidad de cada una depende de qué tan fácil sea implementarla y con qué recursos contamos realmente. Entre las opciones, los mucolíticos, la fisioterapia respiratoria, los probióticos, el soporte nutricional y los inmunomoduladores destacan como los más sencillos de integrar. Esto se debe a que ya tenemos experiencia clínica manejándolos y están disponibles en la mayoría de los centros, lo que facilita mucho su uso inmediato.

La estrategia ideal es ir incorporándolos poco a poco a los tratamientos, especialmente en pacientes graves que necesitan ese soporte extra, ya sea para ayudarles a respirar, eliminar

secreciones o fortalecer su respuesta inmunológica. Para nuestro contexto nacional, esto es totalmente realista, pues no dependemos de infraestructura de alta complejidad y el perfil de seguridad de estos tratamientos ya es de sobra conocido.

Por otra parte, tenemos alternativas mucho más innovadoras como los anticuerpos monoclonales, la fagoterapia y las nanopartículas, que tienen un potencial enorme. Sin embargo, hay que ser realistas: su llegada a la práctica local está condicionada por la necesidad de tecnología especializada y protocolos muy rigurosos. Son grandes promesas, pero su implementación deberá ser gradual, controlada y siempre sujeta a una evaluación clínica constante.

Ahora bien, para que todo esto funcione, no basta con tener el tratamiento; necesitamos un proceso ordenado. La implementación debe incluir una evaluación continua de los resultados, capacitar bien al personal y establecer criterios muy claros sobre cuándo y cómo usar cada terapia. Solo mediante este enfoque estructurado garantizaremos que la incorporación sea segura y sostenible a largo plazo.

En definitiva, la clave está en priorizar las terapias según lo que ya es factible hoy. Si nos enfocamos en lo que es viable dentro de la realidad de nuestro sistema hospitalario, fortaleceremos significativamente el manejo integral de las infecciones respiratorias multirresistentes, adaptando las estrategias de forma sensata y efectiva.

Por último, según la información recopilada, se permite contestar la pregunta principal de esta investigación: ¿De qué manera se han utilizado, comparativamente entre Costa Rica y países desarrollados, las terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados para infecciones respiratorias hospitalarias por bacterias multirresistentes, considerando la racionalidad terapéutica según la evidencia disponible?

La evidencia demuestra una marcada disparidad, mientras que en los países desarrollados la adyuvancia está plenamente integrada en los protocolos de atención, en el entorno costarricense su uso ha dependido históricamente de la discrecionalidad clínica y la

iniciativa individual. No obstante, esta investigación revela que el sistema de salud nacional no carece de capacidad técnica, sino de formalización normativa.

A diferencia de los centros internacionales que suelen apoyarse en tecnologías de alto costo, la racionalidad terapéutica en Costa Rica, según los comentarios de los expertos, reside en la optimización de recursos existentes. La investigación propone un modelo de adyuvancia adaptado que prioriza la estratificación sindrómica y el soporte funcional, asegurando que el paciente reciba el soporte metabólico y farmacológico adecuado no como un anexo opcional, sino como un servicio protocolizado.

En conclusión, la adyuvancia no debe entenderse como un sustituto del tratamiento antibiótico, sino como un ecosistema de protección al paciente y al arsenal terapéutico. La propuesta aquí desarrollada permite transitar de una medicina reactiva hacia una gestión proactiva, donde la adyuvancia se integre mediante: protocolos de estandarización que eliminan la variabilidad en la prescripción, vigilancia epidemiológica local que ajusta la terapia a nuestra propia microbiota y monitoreo multidisciplinario que garantiza la seguridad bajo el marco PROA.

Con esta ruta de implementación, el sistema hospitalario costarricense puede cerrar la brecha con los estándares internacionales, garantizando una atención equitativa, segura y, sobre todo, basada en una racionalidad clínica que protege tanto al paciente como a la sostenibilidad del sistema de salud.

El análisis deja claro que el uso de terapias adyuvantes combinadas con antibióticos es una estrategia clave para controlar las infecciones respiratorias hospitalarias por bacterias multirresistentes. El objetivo fundamental es potenciar la acción antimicrobiana: al facilitar la eliminación de secreciones, mejorar la respuesta inmunológica del paciente y optimizar sus condiciones fisiológicas, logramos que el tratamiento farmacológico sea mucho más efectivo.

En nuestro contexto nacional, la incorporación de estas terapias se rige principalmente por la condición clínica del paciente y la disponibilidad de recursos en cada

hospital. Lo más habitual es recurrir a medidas de soporte fisiológico y manejo respiratorio funcional, especialmente en pacientes críticos. Esto responde a una práctica clínica pragmática: se busca mejorar la evolución del paciente cuando la infección es persistente o cuando el tratamiento antibiótico inicial no está dando el resultado esperado.

Si miramos lo que sucede en países desarrollados, el panorama es distinto. Allí, el uso de estos recursos cuenta con un respaldo institucional. Gracias a protocolos definidos y sistemas de monitoreo constante, han logrado incorporar de forma controlada opciones más avanzadas, como la fagoterapia, los anticuerpos monoclonales o las nanopartículas, lo que permite medir con rigor su impacto real frente a la resistencia bacteriana.

Para que estas intervenciones sean realmente efectivas, el éxito no depende únicamente de la elección del tratamiento, sino de contar con mecanismos de seguimiento que permitan evaluar seguridad y eficacia en la práctica. En este sentido, el mayor desafío para el contexto nacional no es necesariamente la falta de terapias, sino la necesidad de consolidar procesos que nos permitan medir su impacto clínico de manera sistemática y sostenida.

En definitiva, las terapias adyuvantes no antibióticas son un complemento esencial. No solo ayudan a controlar la infección, sino que refuerzan la respuesta clínica del paciente. Eso sí, la condición indispensable para su éxito es aplicarlas bajo criterios clínicos estrictos y siempre como un apoyo al tratamiento antibiótico de base, basándonos en la evidencia científica disponible.

5.2 Recomendaciones

Basado en los hallazgos obtenidos durante la presente investigación sobre el uso de terapia adyuvantes no antibióticas y los esquemas combinados frente a infecciones respiratorias multirresistentes, se derivan una serie de recomendaciones, estas buscan fortalecer la práctica clínica actual, optimizar la seguridad del paciente y favorecer un uso más racional y eficaz de los recursos terapéuticos disponibles en el contexto hospitalario nacionales.

Las siguientes recomendaciones han sido diseñadas para ser implementadas de manera articulada entre el cuerpo médico, el personal farmacéutico y las instancias encargadas de la gestión de la investigación clínica, con el único fin de mitigar el impacto de la resistencia bacteriana y así mejorar los desenlaces clínicos.

5.2.1 Recomendaciones a futuras investigaciones

- 1) Desarrollar estudios cuantitativos que evalúan la efectividad real de los esquemas antibióticos combinados con terapias adyuvantes utilizados en infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, incorporando indicadores como mortalidad, estancias hospitalarias, tasa de eventos adversos.
- 2) Investigar la implementación de esquemas terapéuticos estructurados con enfoque de sinergia farmacológica multidimensional, similares a los modelos utilizados en tuberculosis, adaptados al contexto de infecciones respiratorias hospitalarias.
- 3) Reducir el tiempo de la “terapia a ciegas”, las instituciones tanto públicas como privadas, deben invertir en paneles respiratorios moleculares. Esto permitiría un desescalamiento terapéutico, pasando de esquemas de amplio espectro (Vancomicina + Meropenem) a terapias dirigidas en menos de 24 horas, protegiendo la reserva de fármacos.
- 4) Desarrollar e implementar protocolos clínicos institucionales específicos para terapias adyuvantes no antibióticos en infecciones respiratorias graves, basados en evidencia científica y adaptados al contexto nacional.
- 5) Desarrollar estudios que cuantifiquen el perfil de sensibilidad de los gérmenes multirresistentes en servicios críticos (UCI) para validar si los protocolos internacionales son aplicables en nuestro contexto.
- 6) Realizar investigaciones que midan el ahorro directo en “días de estancia hospitalaria” y “días de ventilación mecánica” al implementar protocolos de adyuvancia, para facilitar la toma de decisiones presupuestarias.

- 7) Impulsar la creación de registros clínicos bien estructurados que nos permitan documentar, con detalle, las condiciones bajo las cuales se aplican las terapias adyuvantes. Es fundamental registrar aspectos como el perfil del paciente, la gravedad del cuadro infeccioso y el momento exacto en que se decide integrar la terapia al tratamiento. El objetivo es identificar patrones reales que sirvan de guía para tomar mejores decisiones terapéuticas a futuro.
- 8) Diseñar estudios enfocados en establecer indicadores clínicos claros para evaluar la eficacia de combinar antibióticos con estas terapias. Necesitamos medir variables concretas, como la evolución microbiológica, la reducción de secreciones, la mejoría clínica observable y el tiempo total de recuperación. Esto nos permitirá comparar de forma objetiva qué esquemas terapéuticos ofrecen mejores resultados.
- 9) Realizar evaluaciones institucionales periódicas para conocer la disponibilidad real de las terapias adyuvantes en nuestros hospitales. Esto nos ayudará a identificar qué intervenciones son viables de mantener de forma continua y priorizar aquellas que se adapten mejor a una estrategia sostenible dentro de la práctica clínica.
- 10) Poner en marcha estudios piloto para evaluar, de manera progresiva, terapias emergentes como la fagoterapia, los anticuerpos monoclonales o las nanopartículas. Antes de pensar en incluirlas formalmente en protocolos clínicos, es indispensable analizar su viabilidad técnica, los requisitos operativos y, sobre todo, su perfil de seguridad.
- 11) Fomentar investigaciones longitudinales que generen evidencia clínica propia sobre cómo responden los pacientes a estas terapias en nuestro país. Esta información es clave para adaptar nuestras estrategias a la realidad del sistema hospitalario costarricense y para fortalecer el desarrollo de futuras líneas de investigación a nivel nacional.

5.2.2 Recomendaciones a farmacéuticos

- 1) Desarrollar en conjunto con médicos y microbiólogos protocolos institucionales escritos que integren:
 - Indicaciones específicas de cada esquema.
 - Criterios de escalamiento y des escalamiento.
 - Parámetros obligatorios de monitoreo de seguridad.
- 2) Implementar estrategias formales de farmacovigilancia estructurada.
- 3) Capacitar continuamente al personal médico y de enfermería sobre el uso racional de antibióticos y prevención de resistencia antimicrobiana.
- 4) Transitar hacia un rol clínico más proactivo, participando en validación de indicaciones, ajustes de esquemas y seguimiento de la eficacia y seguridad de las terapias.
- 5) Colaborar estrechamente con médicos en la formalización de protocolos institucionales.
- 6) Integrar de forma activa la vigilancia de adyuvantes en las auditorías de PROA. Auditar el “combo completo” (antibiótico y adyuvante)
- 7) Implementar programas de intervención farmacéutica en la cabecera del paciente para asegurar la técnica correcta de administración, así evita el fracaso terapéutico por mala técnica.

5.2.3 Recomendaciones a médicos internistas/neumólogos

- 1) Protocolizar el proceso de escalamiento y des escalamiento terapéutico, reduciendo el uso prolongado innecesario de antibióticos de amplio espectro.
- 2) Documentar eventos adversos asociados a esquemas combinados, integrando la seguridad como componente estructural del tratamiento.

- 3) Integrar el uso de terapias adyuvantes no antibióticas de manera estructurada, fundamentándose en evidencia científica disponible y evaluaciones locales de eficacia y seguridad.
- 4) Participar en la elaboración de protocolos institucionales, asegurando estandarización de criterios de indicación, monitorización y ajustes terapéuticos según la evolución clínica.
- 5) Fomentar la colaboración interdisciplinaria con farmacéuticos clínicos y otros profesionales, fortaleciendo la toma de decisiones en equipo.
- 6) Superar la práctica basada en la preferencia individual mediante la adopción de protocolos institucionales.
- 7) Clasificar al paciente por su perfil fisiológico para indicar el adyuvante racional en la primera orden médica.
- 8) Revalorizar las medidas físicas (fisioterapia precoz, posicionamiento prono, higiene oral) como terapias adyuvantes de alto impacto, priorizarlas sobre intervenciones complejas o de alto costo.

Estas recomendaciones buscan transformar el conocimiento técnico en una política hospitalaria que proteja al paciente y fortalezca la sostenibilidad del sistema. La adyuvancia no debe ser vista como una práctica añadida, sino como una dimensión fundamental de la calidad asistencial.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvear G, et al. Prescripción de antibióticos en las infecciones respiratorias agudas no neumonías en atención ambulatoria en la práctica privada [Internet]. Revista Médica de Chile; 2022 [cited 2026 Jan 21];150(8). Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872022000801000&script=sci_arttext
2. Barrantes Jiménez K, Chacón Jiménez L, Arias Andrés M. El impacto de la resistencia a los antibióticos en el desarrollo sostenible. Poblac Salud Mesoam Internet. 2021 [cited 2026 Jan 21];19(2):305-29. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-02012022000100305
3. Morella Barreda A, Luna Ferrer J, Ordovás Sánchez J, Moreno Gálvez C, Corbatón Gomollón L, Ladrero Paños I. Uso racional de antibióticos en infecciones respiratorias agudas comunes [Internet]. Revista Sanitaria de Investigación; 2025 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/uso-racional-de-antibioticos-en-infecciones-respiratorias-agudas-comunes/>
4. Organización Panamericana de la Salud. INCIENSA lanza el primer informe interactivo de la Estrategia de Vigilancia de Laboratorio de Resistencia Antimicrobiana (RAM) 2018-2022 [Internet]. OPS; 2023 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <http://www.paho.org/es/noticias/3-8-2023-inciensa-lanza-primer-informe-interactivo-estrategia-vigilancia-laboratorio>
5. Cordero B, Barrantes E. Resistencia bacteriana a antibióticos en el Hospital San Juan de Dios, 1995-1999. Acta méd. Costarric. 2001; 43 (3):119-127; [cited 2026 Jan 21]. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022001000300005

6. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. OMS; [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
7. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 [Internet]. 2022;399(10325):629-55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
8. Leguizamón JA, Álvarez Ovelar RD, Rodas Benítez KY, Martínez Román MD. Prevalencia de neumonía asociada a ventilación mecánica en un servicio de terapia intensiva de adultos. *Rev Virtual Soc Parag Med Int* [Internet]. 2025;12(1):1-7; [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/article/view/596/365>
9. Reina J, Reina N. Phage therapy, an alternative to antibiotic therapy? *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(2):101-4.; [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6159377/>
10. Organización Panamericana de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos en la Región de las Américas: abordar una de las amenazas más apremiantes para la salud [Internet]. OPS; [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://www.paho.org/es/publicaciones/resistencia-antimicrobianos-region-americas-abordar-amenazas-mas-apremiantes-para>
11. World Health Organization. Tuberculosis multidrogorresistente (MDR-TB) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 May 20 [cited 2026 Jan 21]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-\(mdr-tb\)](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-(mdr-tb))

12. Téllez GA, Castaño JC. Péptidos antimicrobianos. *Infection* [Internet]. Colombia, 2010;14(1):55-67 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <http://scielo.org.co/pdf/inf/v14n1/v14n1a07.pdf>
13. Brooks BD, Brooks AE. Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2014;78:14-27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.10.027>
14. Vázquez-Muñoz R, Huerta-Saquero A. Nanomateriales con actividad microbicida: una alternativa al uso de antibióticos. *Mundo Nano*. [Internet]. Scielo México; [cited 2026 Jan 21]. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S244856912014000200037
15. Opal SM. Non-antibiotic treatments for bacterial diseases in an era of progressive antibiotic resistance. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):397. [cited 2026 Jan 21]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1549-1>
16. Sibila O, Rodrigo-Troyano A, Torres A. Nonantibiotic adjunctive therapies for community-acquired pneumonia (corticosteroids and beyond): Where are we with them? *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016;37(6):913-22. [cited 2026 Jan 21]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1593538>
17. Ruiz J, Castro I, Calabuig E, Salavert M. Non-antibiotic treatment for infectious diseases [Internet]. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*; [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://seq.es/seq/0214-3429/30/suppl1/14ruiz.pdf>
18. González-Bello C. Antibiotic adjuvants - A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 2017;27(18):4221-8. [cited 2026 Jan 21]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.027>
19. Olascoaga-Del Ángel S, Sánchez-Evangelista G, Carmona-Navarrete I, Galicia-Sánchez MDC, Gómez-Luna A, Islas-Arrollo SJ, et al. Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas. *Gac Med*

- Mex [Internet]. 2018;154(6):681-8. [cited 2026 Jan 21]. Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/GMM.18003445>
20. Annunziato G. Strategies to overcome antimicrobial resistance (AMR) making use of non-essential target inhibitors: A review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(23):5844. [cited 2026 Jan 21]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20235844>
21. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Front Microbiol* [Internet]. 2019;10:539. [cited 2026 Jan 21]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
22. Liu Y, Tong Z, Shi J, Li R, Upton M, Wang Z. Drug repurposing for next-generation combination therapies against multidrug-resistant bacteria. *Theranostics* [Internet]. 2021;11(10):4910-28. [cited 2026 Jan 21]. Available from: <http://dx.doi.org/10.7150/thno.56205>
23. Gajdács M. Non-antibiotic pharmaceutical agents as antibiotic adjuvants [Internet]. ResearchGate; [cited 2026 Jan 22]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/345454787_Non-antibiotic_pharmaceutical_agents_as_antibiotic_adjuvants
24. Lagadinou M, Onisor MO, Rigas A, Musetescu D-V, Gkentzi D, Assimakopoulos SF, et al. Antimicrobial properties on non-antibiotic drugs in the era of increased bacterial resistance. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2020;9(3):107. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9030107>
25. Kumar M, Sarma DK, Shubham S, Kumawat M, Verma V, Nina PB, et al. Futuristic non-antibiotic therapies to combat antibiotic resistance: A review. *Front Microbiol* [Internet]. 2021;12:609459. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.609459>
26. Pant N, Miranda-Hernandez S, Rush C, Warner J, Eisen DP. Non-antimicrobial adjuvant therapy using ticagrelor reduced biofilm-related *Staphylococcus aureus*

- prosthetic joint infection. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022;13:927783. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.927783>
27. Adeniji OO, Nontongana N, Okoh JC, Okoh AI. The potential of antibiotics and nanomaterial combinations as therapeutic strategies in the management of multidrug-resistant infections: A review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(23):15038. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232315038>
28. Kumar V, Yasmeen N, Pandey A, Ahmad Chaudhary A, Alawam AS, Ahmad Rudayni H, et al. Antibiotic adjuvants: synergistic tool to combat multi-drug resistant pathogens. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2023;13:1293633. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1293633>
29. Oliveira M, Madureira-Carvalho Á, Dinis-Oliveira RJ, Dias da Silva D. Non-antibiotic therapies for multidrug-resistant gastrointestinal infections: an overview of the use of probiotics, natural compounds, and bacteriophages. *Front Antibiot* [Internet]. 2025;4:1554061. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/frabi.2025.1554061>
30. McCallin S, Kessler TM, Leitner L. Management of uncomplicated urinary tract infection in the post-antibiotic era: select non-antibiotic approaches. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2023;29(10):1267-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2023.06.001>
31. Liao M, Wu C, Shen K, Hu X, Lu JR. Combinatorial therapies of surfactant-like antimicrobial peptides and antibiotics for improved therapeutic efficacy. *Curr Opin Colloid Interface Sci* [Internet]. 2024;73:101829. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cocis.2024.101829>
32. Dossouvi KM, Sellera FP, Ibadin EE, Gnagnon KW, Elkelish A. Recommendations and adjuvant therapies to mitigate clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*-associated infections in Africa. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2025;18:3169-74. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12212099/>
33. Pieroni C. Innovative approaches to intercept antibiotic resistance: Investigating synergistic drug combinations and adjuvant therapies [Internet]. *Walsh Medical*

- Media; [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/innovative-approaches-to-intercept-antibiotic-resistance-investigating-synergistic-drug-combinations-and-adjuvant-therapies-122482.html>
34. Pal M, Zende R, Bekele A, Rebuma T, Panicker N, Made Dwi Mertha Adnyana I. Bacteriophage therapy against antibiotic-resistant bacteria: A critical appraisal. *Am J Public Health Res* [Internet]. 2025;13(2):67-73. [cited 2026 Jan 22] Available from: <https://pubs.sciepub.com/ajphr/13/2/5/index.html>
35. Alban Pinzón J. Resistencia a los antibióticos: estrategias para combatir y prevenir la resistencia bacteriana. *Revista Social Fronteriza* [Internet]. 2024;4(4):e334. [cited 2026 Jan 22]. Available from: [https://doi.org/10.59814/resofro.2024.4\(4\)334](https://doi.org/10.59814/resofro.2024.4(4)334)
36. Guevara Agudelo FA, Muñoz Molina LC, Navarrette Ospina J, Salazar Pulido LM, Pinilla Bermúdez G. Innovaciones en la terapia antimicrobiana [Internet]. *SciELO Colombia*; [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://doi.org/10.22490/24629448.3921>
37. Barrientos Jiménez M, Esquivel Zúñiga MR, Álvarez Umaña SV, Tencio Araya J, Soto Cerdas J. Antibioticoterapia y nuevas terapias no farmacológicas en infecciones por *Clostridium difficile*. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. 2017 [cited 2026 Jan 22];34(1):265-71. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100265
38. Vásquez De la Cruz M, Mora-Cordero J, Calderón-Brenes M, Jiménez-Arce G, Salas-Segura D, Montero-Vargas JM, et al. Impact of the five-year intervention of an antimicrobial stewardship program on the optimal selection of surgical prophylaxis in a hospital without antibiotic prescription restrictions in Costa Rica: a retrospective study. [Internet]. *MDPI Antibiotics*; [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/11/1572>
39. Rojas Ávila JF. Neumonía asociada a la ventilación en la Unidad de Cuidados Intensivos médico-quirúrgica del Hospital San Juan de Dios [Internet]. *UCR SIBDI*;

- 2017 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/3582cc6f-9c57-4230-a775-747428ddf1c6/content>
40. Guzmán L M, Albarado I L, Betancourt J, Medina B. Bacterias patógenas en infecciones del tracto respiratorio: Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”. Cumaná, Estado Sucre. KASPERA [Internet]. 2005 33(1):16–26. [cited 2026 Jan 22]. Available from: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222005000100003
41. García Palomo JD, Agüero Balbín J, Parra Blanco JA, Santos Benito MF. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. Medicine [Internet]. 2010;10(49):3251–64. [cited 2026 Jan 22]. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412\(10\)70027-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(10)70027-5)
42. Tesini BL. Introducción a las infecciones de las vías respiratorias en niños [Internet]. Manual MSD versión para público general. Manuales MSD; 2023 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/salud-infantil/infecciones-v%C3%ADas-frecuentes-en-lactantes-y-ni%C3%B1os/introducci%C3%B3n-a-las-infecciones-de-las-v%C3%ADas-respiratorias-en-ni%C3%B1os>
43. Organización Mundial de la Salud. Manual de enfermedades respiratorias agudas: prevención, diagnóstico y tratamiento [Internet]. México: Organización Mundial de la Salud; 2012 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/policy-documents/operational-guidance/MEX-CH-20-01-OPERATIONAL-GUIDANCE-2012-esp-Manual-de-Enfermedades-Respiratorias-Agudas-2012.pdf>
44. Picazo JJ, Mascías Cadavid C, Herreras A, Moya Mir M. La infección respiratoria en los servicios de urgencias hospitalarios. Estudio DIRA. Emergencias [Internet]. 2002

- [cited 2026 Jan 22];14(4):155-9. Available from: https://revistaemergencias.org/wp-content/uploads/2023/08/Emergencias-2002_14_4_155-9.pdf
- 45.Chavarría JF, Mata L, Mohs E. Hallazgos clínicos de infección respiratoria aguda en niños menores de un año. Acta Méd Costarric [Internet]. 1984;27(Supl), [cited 2026 Jan 22]. Available from : <https://www.binasss.sa.cr/revistas/amc/27supl1984/art21.pdf>
- 46.Vargas Marcos F, Ruiz de Adana M, Marín Rodríguez I, Moreno Grau S.. Transmisión del SARS-CoV-2 por gotas respiratorias, objetos contaminados y aerosoles: revisión de evidencias [Internet]. Salud Ambiental; [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://salud-ambiental.com/wp-content/uploads/2020/09/Transmisi%C3%B3n-del-SARS-CoV-2-por-gotas-respiratorias-objetos-contaminados-y-aerosoles.pdf>
- 47.Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. OMS; [cited 2026 Jan 22]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- 48.Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. OMS; [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- 49.Organización Mundial de la Salud. Hipertensión [Internet]. OMS; [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- 50.Organización Mundial de la Salud. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Internet]. OMS; [cited 2026 Jan 22]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- 51.Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. OMS; [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.who.int/es/health-topics/cancer>
- 52.Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. OMS; [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 53.Organización Mundial de la Salud. Tabaquismo [Internet]. OMS; [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.who.int/es/health-topics/tobacco>

- 54.Reina J, Gutiérrez O, Munar M, Marí M. Evaluación preliminar de un método inmunocromatográfico (Directigen EZRSV) en la detección antigénica del virus respiratorio sincitial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2005 [cited 2026 Jan 22];23(7):455–6. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-evaluacion-preliminar-un-metodo-inmunocromatografico-13078808?referer=coleccion>
- 55.Fernández JB. Diagnóstico y tratamiento de la bronquiolitis aguda en Urgencias [Internet]. *Seup.org*. [cited 2026 Jan 22]. Available from: https://seup.org/wp-content/uploads/2024/04/5_Bronquiolitis_4ed.pdf
- 56.Rivas CG. Diagnóstico y tratamiento de la laringitis en Urgencias [Internet]. *Seup.org*. [cited 2026 Jan 22]. Available from: https://seup.org/wp-content/uploads/2024/04/6_Laringitis_4ed.pdf
- 57.Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A, Apezteguia C, Zabert G, Ilutovich S, et al. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2005 [cited 2026 Jan 22];41(8):439-56. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-neumonia-intrahospitalaria-guia-clinica-aplicable-articulo-13077956>
- 58.Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the IDSA and ATS. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;63(5):e61-111. Available from: <https://www.thoracic.org/statements/resources/tb-opi/hap-vap-guidelines-2016.pdf>
- 59.Cifuentes Martínez P, Rodríguez-Fernández A, Luengo M. C, Tapia O. L. Relación entre contaminación atmosférica y consultas por enfermedades respiratorias en atención primaria de urgencia. *Rev Chil Enferm Respir* [Internet]. 2020 [cited 2026 Jan 22];36(4):260-7. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rcher/v36n4/0717-7348-rcher-36-04-0260.pdf>
- 60.Tames Robles N. Microbioma intestinal humano: papel en el desarrollo y modulación del sistema inmunológico y relación con el eje intestino-pulmón en el desarrollo de

- infecciones a nivel respiratorio [Internet]. UCR KERWA; 2025 [cited 2026 Jan 24]. Available from: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/items/a4a5e3a6-4693-40f8-9f4a-92e17a90547b>
61. Universidad Abierta y a Distancia de México. Fisiopatología aplicada I. Unidad 1: Introducción a la fisiopatología [Internet]. México: Universidad Abierta y a Distancia de México; 2020. [cited 2026 Jan 22]. Available from: https://dmd.unadmexico.mx/contenidos/DCSBA/BLOQUE2/NA/05/NFAP1/unidad_01/descargables/NFAP1_U1_Contenido.pdf
62. Bayona Ovalles Y, Niederbacher Velásquez J. Infecciones respiratorias virales en pediatría: generalidades sobre fisiopatogenia, diagnóstico y algunos desenlaces clínicos. Rev médicas UIS [Internet]. 2015 [cited 2026 Jan 22].;28(1):133–41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192015000100014
63. Rodríguez Martínez J. Insuficiencia pulmonar progresiva (pulmón de choque). Rev Med Hosp Nac Niños Costa Rica. 1979;22(7):42-47. [cited 2026 Jan 22]
64. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico: bacteria [Internet]. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/bacteria>
65. Treviño Natalia, Molina Nora B. Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana [Internet]. Universidad Nacional de La Plata; [cited 2026 Jan 22]. Available from: https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/136280/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1
66. Camacho Silvas LA. Bacterial resistance, a current crisis. Rev Esp Salud Publica. 2023;97. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v56n1/especial2.pdf>
67. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfín-Otero M del R, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD. Resistencia antimicrobiana: importancia y esfuerzos por contenerla. Gac Med Mex [Internet]. 2020 [cited 2026 Jan 22];156(2):172-80. Available from:

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000200172

68. Talavera J, Talavera M. Bacteriófagos, los virus come-bacterias: historia de dos mentes científicas [Internet]. Revista Digital Universitaria UNAM. 2021 [cited 2026 Jan 22]. Available from: https://www.revista.unam.mx/2021v22n5/bacterifagos_los_virus_comebacterias_historia_de_dos_mentes_cientificas/
69. Velasco CS. LA ERA POST ANTIBIÓTICA: BUSCANDO ALTERNATIVAS [Internet]. Idus.us.es. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://idus.us.es/server/api/core/bitstreams/626ec75e-2f10-47fc-93a7-c1c283d19ba0/content>
70. Díaz-Madriz JP, Rojas-Chinchilla C, Zavaleta-Monestel E, Ching-Fung SM, Marin-Piva H, Marin GH, et al. Assessing antimicrobial consumption in public and private sectors within the Costa Rican health system: current status and future directions. BMC Public Health [Internet]. 2024;24(1):3205. [cited 2026 Jan 24]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-024-20670-6>
71. Umpiérrez A. Importancia de los biofilms bacterianos que se originan sobre los catéteres de uso médico [Internet]. Universidad de La Laguna; [cited 2026 Jan 24]. Available from: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/29116/Importancia%20de%20los%20biofilms%20bacterianos%20que%20se%20originan%20sobre%20los%20cateteres%20de%20uso%20medico.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
72. Antonio M, Mayorga S, Baltodano C. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA UNAN-Managua FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA [Internet]. Gob.ni. [cited 2026 Jan 24]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.ni/sites/default/files/2022-10/Uso%20racional%20de%20antibi%C3%B3ticos%20en%20procesos%20infecciosos%20frecuentes%20en%20pacientes%20atendidos%20en%20el%20Hospital%20Roberto%20Calder%C3%B3n%20Guti%C3%A9rrez%20.pdf#:~:text=El%20centr>

o%20de%20control%20de%20enfermedades%20(CDC),%25%20de%20las%20pre
scripciones%20antimicrobianas%20son%20innecesarias.

- 73.CDC. Antimicrobial resistance in health care: Causes and how it spreads [Internet]. Antimicrobial Resistance. 2024 [cited 2026 Jan 24]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/causes/healthcare.html>
- 74.Organización Mundial de la Salud. La OMS pide a los países que actúen urgentemente para lograr la medicación sin daño [Internet]. Ginebra: OMS; 16 de septiembre de 2022 [cited 2026 Jan 24].Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/16-09-2022-who-calls-for-urgent-action-by-countries-for-achieving-medication-without-harm>
- 75.World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. Rational use of medicines [Internet]. Cairo: WHO; [cited 2026 Jan 24]. Disponible en: <https://www.emro.who.int/essential-medicines/strategy-rational-use/>
- 76.Aquino J, Quispe M. Esquemas terapéuticos en infecciones hospitalarias: revisión [Internet]. Universidad María Auxiliadora; [cited 2026 Feb 15]. Available from: <https://repositorio.uma.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12970/3179/TRABAJO%20SUFICIENCIA%20PROFESIONAL%20AQUINO-QUISPE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 77.National Cancer Institute. Diccionario de cáncer del NCI: terapia adyuvante [Internet]. Cancer.gov; 2011 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-adyuvante>
- 78.U.S. Food and Drug Administration. La FDA amplía la autorización de dos anticuerpos monoclonales para el tratamiento y prevención posterior a la exposición del COVID-19 a pacientes pediátricos más jóvenes [Internet]. FDA; 2024 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-amplia-la-autorizacion-de-dos-anticuerpos-monoclonales>

79. Laboratorios Rubió. Combatiendo la resistencia a los antibióticos: el papel de los medicamentos Rx [Internet]. Laboratorios Rubió. 2023 [cited 2026 Jan 22]. Disponible en: <https://www.laboratoriosrubio.com/resistencia-antibiotica-rx/>
80. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;2013(1):CD000980. [cited 2026 Jan 22]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000980.pub4>
81. Sánchez MT, Ruiz MA, Morales ME. ISSN: 2340-9894 *Ars Pharmaceutica* [Internet]. Isciii.es. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v56n1/especial2.pdf>
82. Zúñiga-Moya J, Monge-Fernández M, Chinchilla-Monge R. El papel de la farmacia clínica en el uso racional de antibióticos. *Rev Médica de la Univ de Costa Rica* [Internet]. 2019 [cited 2026 Jan 22];13(1):15-26. Disponible en: <https://archivo.revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/download/37573/38425/126222>
83. Moreno C, González R, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios *Antimicrobial resistance mechanisms in respiratory pathogens* [Internet]. Scielo.cl. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/orl/v69n2/art14.pdf>
84. Pérez C, Giachetto G. Uso racional de antibióticos en el niño. *Arch Pediatr Urug* [Internet]. 2020 [cited 2026 Jan 22];91(Supl 1):26-31. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v91s1/1688-1249-adp-91-s1-26.pdf>
85. Carvajal Tello N, Segura Ordoñez A, Arias Balanta AJ. Rehabilitación pulmonar en fase hospitalaria y ambulatoria. *Rehabil (Madr, Internet)* [Internet]. 2020;54(3):191–9. [cited 2026 Jan 22] Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rh.2020.02.008>
86. Molina López CD, Ucles Villalobos V. Rehabilitación Pulmonar en Pacientes con Cáncer de Pulmón. *Rev Clin Esc Med* [Internet]. 2019 [citado 28 abr 2026];9(6):37-43. [cited 2026 Jan 22]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr196f.pdf>

87. Undurraga Á, Reyes F, Luis J, Aguayo M, Maturana D. 0. Terapias adyuvantes a la terapia antifibrótica en la fibrosis pulmonar idiopática. Importancia del manejo multidisciplinario [Internet]. Scielo.cl. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rcher/v35n4/0717-7348-rcher-35-04-0293.pdf>
88. Bermúdez M. Asma y cirugía antirreflujo. 2005 [cited 2026 Jan 22];20:49–53. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v20n1/v20n1aBermúdez M.>
89. Balarezo López G. Plantas medicinales: una farmacia natural para la salud pública. Paideia XXI. 2018 ene; 6(7): 159-170. [cited 2026 Jan 22].
90. Organización Mundial de la Salud. Medicina tradicional: preguntas y respuestas [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [cited 2026 Jan 22]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/traditional-medicine>
91. Jeronimo DLS, Yedih T. Hierbabuena (*Mentha spicata* L) bajo el sistema hidropónico [Internet]. Ujat.mx. 2023 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://ri.ujat.mx/handle/200.500.12107/3940>
92. Siedentopp U. Heilpflanze Ingwer –. Dtsch Z Akupunkt [Internet]. 2008;51(1):72–5. Available from: https://www.dr-siedentopp.de/files/_zeitschrift/Dietetica_eljengibre.pdf
93. Ramírez-Concepción HR, Castro-Velasco LN, Martínez-Santiago E. Efectos Terapéuticos del Ajo (*Allium Sativum*). 2016 [cited 2026 Jan 22];3:39–47. Available from: https://www.unsis.edu.mx/revista/doc/vol3num8/A4_Efectos_Terapeuticos_Ajo.pdf
94. Herrera López JL, Tubón Laguna ME. Aplicación de la fitoterapia en el tratamiento de COVID-19. Enferm Investig [Internet]. 2023 [cited 2026 Jan 22]; 8(2): 27-34. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/2001>
95. Scoffone VC, Barbieri G, Irudal S, Trespidi G, Buroni S. New antimicrobial strategies to treat multi-drug resistant infections caused by Gram-negatives in cystic fibrosis. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2024;13(1):71. [cited 2026 Jan 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics13010071>

- 96.Sella N, Pettenuzzo T, De Cassai A, Zarantonello F, Congedi S, Bruni A, et al. Inhaled antibiotics for treating pneumonia in invasively ventilated patients in intensive care unit: a meta-analysis of randomized clinical trials with trial sequential analysis. *Crit Care* [Internet]. 2024;28(1):387. [cited 2026 Jan 22] Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-024-04871-4>
- 97.Dueñas-Rodríguez Y, Rodríguez-Puga R, Pérez-Díaz Y, Pérez-Ramírez AA. Uso y efectividad de la fitoterapia en el tratamiento de pacientes con infecciones respiratorias. *Rev Electrón Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta* [Internet]. 2023 [citado 28 abr 2026]; 48. [cited 2026 Jan 22] Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/3377>
- 98.Martí Massó R, Honorato J. Actuación del farmacólogo clínico en los planes hospitalarios de terapéutica antiinfecciosa. *Rev Med Univ Navarra* [Internet]. 2017;61(1):30-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.15581/021.7242>
- 99.Henandez-Sampieri R, Mendoza Torres CP. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. 7a ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2023. [cited 2026 Jan 22]
- 100.Samaja J. La triangulación metodológica (Pasos para una comprensión dialéctica de la combinación de métodos). *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2018 Jun [cited 2026 Jan 22] ; 44(2): 431-443. Disponible en: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/1381/1049>
- 101.IDSA. ATS/IDSA 2016 clinical practice guidelines for the management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia [Internet]. IDSA; [cited 2026 Feb 18]. Available from: https://www.idsociety.org/practice-guideline/hap_vap/
- 102.Anastassopoulou C, Feros S, Petsimeri A, Gioula G, Tsakris A. Phage-based therapy in combination with antibiotics: A promising alternative against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Pathogens* [Internet]. 2024;13(10):896. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens13100896>

103. Li C, Li Q, Han X, Zhang C, Li Z, Wu H, et al. Safety and efficacy of probiotics supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 21];23(1):1-15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07637-2>
104. Chaturvedi A, Ranjan R. Antimicrobial nanoparticles: a new horizon to combat multidrug-resistant bacteria. *Front Nanotechnol* [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 21];7:1611126. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnano.2025.1611126>
105. Piscaglia M, Scaglione G, Genovese C, Borgonovo F, Brivio F, Rampichini F, et al. Exploring human use of monoclonal antibodies against critical bacteria: a scoping review of clinical trials. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 21];14(8):1619-47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-025-01195-2>
106. Qian Y, Zhu Z, Zhu J, Chen L, Du H. Phage therapy: innovative approaches for refractory pulmonary infections. *Virus Res* [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 21];361:199649. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2025.199649>
107. Fernández-Ruiz M, Castón JJ, Del Pozo JL, Carratalà J, Fortún J, Salavert M, et al. Cómo podemos optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la neumonía: recomendaciones basadas en una opinión de expertos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2024 [cited 2026 Jan 21];42(10):562-74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2024.03.007>
108. Schäberle TF, Vollstädt S, Irschik H. Ambroxol synergizes with antibiotics against multidrug-resistant pathogens. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.113995>
109. Ferrer-Espada R, Shahrour H, Pitts B, Stewart PS, Sánchez-Gómez S, Martínez-de-Tejada G. Amphotericin B-based combinations enhance antifungal activity and disrupt *Candida albicans* biofilm. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2024 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01601-24>
110. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*

- [Internet]. 2024 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.12.001>
111. Carrillo Loza K, Jáuregui Huerta F. Nutrición enteral y parenteral en el paciente crítico: revisión de la evidencia. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2023 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://portal.amelica.org/ameli/journal/50/504929007/>
112. Liu Z, Li J, Liu H, Tang Y, Zhan Q, Lai Y, et al. Respiratory physiotherapy in patients with multidrug-resistant respiratory infections: clinical outcomes. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.001>
113. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) [Internet]. Madrid: AEMPS; 2016. Available from: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Buenas-practicas-farmacovigilancia-SEFV-H.pdf>
114. SEPAR. Manual de fisioterapia respiratoria en cirugía torácica [Internet]. SEPAR; [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://www.separ.es/manual-educacion-fisioterapia>
115. Halwani R, Sultana A, Akhtar S, Almutairi B, Alsuwaidi AR, Almatrooshi N, et al. Regulation of nanomedicine in global healthcare: current status and future directions. *Front Pharmacol* [Internet]. 2025 [cited 2026 Mar 4]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12844885/>
116. Canadian Critical Care Society. Clinical practice guidelines [Internet]. CCCS; [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://www.canadiancriticalcare.org/guideline>
117. Healthcare products Regulatory Agency. Helping bring phage medicines to UK patients: guidance for industry [Internet]. Gov.uk; 2025 [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/helping-bring-phage-medicines-to-uk-patients-guidance-for-industry>

118. Caja Costarricense de Seguro Social. Protocolo para el manejo de infecciones intrahospitalarias [Internet]. CCSS-BINASSS; [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://www.binasss.sa.cr/protocolos/intrahospitalarias.pdf>
119. Organización Mundial de la Salud. Pharmacovigilance [Internet]. OMS; [cited 2026 Mar 4]. Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>
120. Conrado Eb GA. ¿Quiénes son los farmacéuticos clínicos y qué hacen? [Internet]. [cited 2026 Mar 10]. Available from: <https://www.jointcommission.org/en>
121. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pneumonia: diagnosis and management [Internet]. London: NICE; 2025 [cited 2026 Mar 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng250/resources/pneumonia-diagnosis-and-management-pdf-66144010347205>
122. Caja Costarricense de Seguro Social. Expediente Digital Único en Salud (EDUS): lineamiento y actualización 2025 [Internet]. San José: CCSS-Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud; 2025 [citado el 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/collections/7e1cdcc4-6a40-4b77-b811-7cfb6a633c26>
123. Organización Panamericana de la Salud/INCIENSA. INCIENSA lanza el primer informe interactivo de la Estrategia de Vigilancia de Laboratorio de Resistencia Antimicrobiana (RAM) 2018-2022 [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2023 [citado el 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/3-8-2023-inciensa-lanza-primer-informe-interactivo-estrategia-vigilancia-laboratorio>
124. Ministerio de Salud de Costa Rica. Plan de Acción Nacional de Lucha Contra la Resistencia a los Antimicrobianos Costa Rica 2018-2025 [Internet]. San José: Ministerio de Salud; 2018 [citado el 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-guias-y-lineamientos/resistencia-a-los-antimicrobianos/1861-plan-de-accion->

nacional-de-lucha-contra-la-resistencia-a-los-antimicrobianos-costa-rica-2018-2025/file

- 125.Universidad de Costa Rica. Voz experta: resistencia a antimicrobianos, un problema global de salud pública de carácter urgente [Internet]. San José: UCR; 2023 [citado el 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2023/11/21/voz-experta-resistencia-a-antimicrobianos-un-problema-global-de-salud-publica-de-caracter-urgente.html>
- 126.Infobae Costa Rica. Seguro Social de Costa Rica amplía prescripción de fármacos a médicos generales [Internet]. San José: Infobae; 2026 [citado el 21 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.infobae.com/costa-rica/2026/04/21/seguro-social-de-costa-rica-amplia-prescripcion-de-farmacos-a-medicos-generales/>
- 127.La Nación. 88 medicamentos ingresaron a la lista oficial de la CCSS [Internet]. San José: La Nación; 2024 [citado el 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.nacion.com/el-pais/88-medicamentos-ingresaron-a-lista-oficial-de-la/4U7EJEOB5NA6LJBACCVROIQGXE/story/>
- 128.Angus DC, REMAP-CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality in patients with severe community-acquired pneumonia: The REMAP-CAP corticosteroid domain randomized clinical trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2025;51(4):665-680. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-025-07861-w>
- 129.Caja Costarricense de Seguro Social. Acta Junta Directiva 9326: protocolo de soporte nutricional hospitalario [Internet]. San José: CCSS; 2023 [citado el 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/arc/actas/2023/files/9326-a3dcd.pdf>
- 130.Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Directrices de nutrición hospitalaria [Internet]. Roma: FAO; 2022 [citado el 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://faolex.fao.org/docs/pdf/els220329.pdf>

131. Caja Costarricense de Seguro Social. Normativa de la Lista Oficial de Medicamentos [Internet]. San José: CCSS-BINASSS; 2023 [citado el 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/farmacologia/NORMATIVALOM.pdf>
132. Salud y Fármacos. Ensayos clínicos en Costa Rica: situación actual y perspectivas [Internet]. Buenos Aires: Salud y Fármacos; 2020 [citado el 4 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletinfarmacos/boletines/may202006/23_pa/
133. Hashida M. Role of pharmacokinetic consideration for the development of drug delivery systems: A historical overview. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2020;157:71-82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X20300612?via%3Dihub>

CAPÍTULO VII- ANEXOS

Anexo A. Validación de entrevista

San José, 27 Enero 2026

Validación de entrevista para trabajo final de graduación

Posteriormente a la revisión de la entrevista realizada por el estudiante José Eduardo Calvo Chaves, número de identificación 402290381, cuya muestra final son los regentes farmacéuticos del Hospital Metropolitano, para la tesis de grado titulada " Análisis comparativo del uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados frente a infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes a nivel de Costa Rica y países desarrollado" para optar por el título de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

Yo, Dr(a). Carlos Mora Rodríguez; hago constar que he revisado el instrumento de trabajo y el mismo cumple en forma y fondo para la consecución de los objetivos propuestos, por lo que son validados para su aplicación.

Nombre Completo: Carlos Mora Rodríguez

Cargo Profesional: Farmacéutico

Firma: Carlos Mora Rodríguez

San José, 27 Enero 2026

Validación de entrevista para trabajo final de graduación

Posteriormente a la revisión de la entrevista realizada por el estudiante José Eduardo Calvo Chaves, número de identificación 402290381, cuya muestra final son los regentes farmacéuticos del Hospital Metropolitano, para la tesis de grado titulada " Análisis comparativo del uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados frente a infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes a nivel de Costa Rica y países desarrollado" para optar por el título de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

Yo, Dr(a). Carlos Mora Rodríguez ; hago constar que he revisado el instrumento de trabajo y el mismo cumple en forma y fondo para la consecución de los objetivos propuestos, por lo que son validados para su aplicación.

Nombre Completo: Carlos Mora Rodríguez

Cargo Profesional: Farmacéutico

Firma: Carlos Mora Rodríguez

San José, 27 Enero 2026

Validación de entrevista para trabajo final de graduación

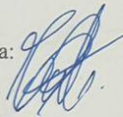
Posteriormente a la revisión de la entrevista realizada por el estudiante José Eduardo Calvo Chaves, número de identificación 402290381, cuya muestra final son los médicos especialistas del Hospital Metropolitano, para la tesis de grado titulada "Análisis comparativo del uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados frente a infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes a nivel de Costa Rica y países desarrollados" para optar por el título de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

Yo, Dr(a). Tatiana Alvarado Porras; hago constar que he revisado el instrumento de trabajo y el mismo cumple en forma y fondo para la consecución de los objetivos propuestos, por lo que son validados para su aplicación.

Nombre Completo: Tatiana Alvarado Porras.

Cargo Profesional: Coordinador de Farmacia Industrial

Firma:



San José, 27 Enero 2026

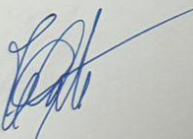
Validación de entrevista para trabajo final de graduación

Posteriormente a la revisión de la entrevista realizada por el estudiante José Eduardo Calvo Chaves, número de identificación 402290381, cuya muestra final son los regentes farmacéuticos del Hospital Metropolitano, para la tesis de grado titulada " Análisis comparativo del uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados frente a infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes a nivel de Costa Rica y países desarrollados" para optar por el título de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

Yo, Dr(a). Tatiana Alvarado Porras hago constar que he revisado el instrumento de trabajo y el mismo cumple en forma y fondo para la consecución de los objetivos propuestos, por lo que son validados para su aplicación.

Nombre Completo: Tatiana Alvarado Porras.

Cargo Profesional: Coordinación de Farmacia INDUSTRIAL.

Firma: 

San José, 27 Enero 2026

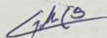
Validación de entrevista para trabajo final de graduación

Posteriormente a la revisión de la entrevista realizada por el estudiante José Eduardo Calvo Chaves, número de identificación 402290381, cuya muestra final son los regentes farmacéuticos del Hospital Metropolitano, para la tesis de grado titulada " Análisis comparativo del uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados frente a infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes a nivel de Costa Rica y países desarrollado" para optar por el título de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

Yo, Dr(a). Guillermo Cantillo Solano; hago constar que he revisado el instrumento de trabajo y el mismo cumple en forma y fondo para la consecución de los objetivos propuestos, por lo que son validados para su aplicación.

Nombre Completo: Guillermo Cantillo Solano

Cargo Profesional: farmacéutico

Firma: 

San José, 27 Enero 2026

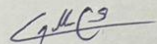
Validación de entrevista para trabajo final de graduación

Posteriormente a la revisión de la entrevista realizada por el estudiante José Eduardo Calvo Chaves, número de identificación 402290381, cuya muestra final son los médicos especialistas del Hospital Metropolitano, para la tesis de grado titulada "Análisis comparativo del uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados frente a infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes a nivel de Costa Rica y países desarrollados" para optar por el título de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

Yo, Dr(a). Guillermo Cantillo Solano; hago constar que he revisado el instrumento de trabajo y el mismo cumple en forma y fondo para la consecución de los objetivos propuestos, por lo que son validados para su aplicación.

Nombre Completo: Guillermo Cantillo Solano

Cargo Profesional: Farmacéutico

Firma: 

Anexo B. Instrumento y consentimiento informado aplicado a Médicos

Universidad Internacional de las Américas
Facultad de Ciencias de la Salud

Investigación: “Análisis comparativo del uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados frente a infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes a nivel de Costa Rica y países desarrollados”

Propósito del instrumento

Esta entrevista busca obtener información cualitativa sobre la práctica clínica, la percepción de la evidencia científica y la viabilidad de las terapias adyuvantes no antibióticas en infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, desde la experiencia profesional de médicos internistas.

Introducción al participante

Estimado(a) profesional:

Le agradezco su disposición a participar en esta entrevista, la cual forma parte de una investigación académica de carácter cualitativo. El objetivo del estudio es analizar el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en combinación con antibióticos para el manejo de infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, comparando la experiencia nacional con la de países desarrollados.

Su participación es **voluntaria y confidencial**. No se registrará su nombre ni el de la institución. Las respuestas serán analizadas de forma anónima y con fines exclusivamente académicos.

Consentimiento informado

Declaro comprender los objetivos y condiciones de la entrevista y autorizo el uso académico y confidencial de la información que proporcione.

Firma del participante: _____ **Fecha:** _____

Desde su experiencia clínica, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más utilizados actualmente para tratar infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes en su institución?

1. ¿Se han incorporado terapias adyuvantes no antibióticas junto con antibióticos?
¿Cuáles terapias adyuvantes no antibióticas ha visto o incorporado a tratamientos?
¿En qué situaciones clínicas o con qué propósito se utilizan?
3. ¿Cómo valora la evidencia científica disponible sobre el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves?
4. En su hospital, ¿existen protocolos, guías o mecanismos de validación que regulen el uso de estas terapias? ¿Cómo se aplican en la práctica?
5. En comparación con países desarrollados, ¿Hay diferencias entre Costa Rica y países desarrollados en cuánto terapias utilizadas? ¿Qué factores considera que explican las diferencias en la adopción o efectividad de estas terapias?
6. Desde su perspectiva, ¿qué terapias adyuvantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en hospitales costarricenses?
7. Desde su experiencia clínica, ¿qué aspectos institucionales, profesionales o regulatorios considera que deben fortalecerse para garantizar que el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados se implemente de manera segura, efectiva en el entorno hospitalario.

Anexo C. Instrumento y consentimiento informado aplicado a Farmacéuticos

**Universidad Internacional de las Américas
Facultad de Ciencias de la Salud**

Investigación: “Análisis comparativo del uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados frente a infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes a nivel de Costa Rica y países desarrollados”

Propósito del instrumento

Obtener información cualitativa sobre el rol del farmacéutico hospitalario en la validación, seguimiento y evaluación de terapias adyuvantes no antibióticas, así como identificar su percepción sobre la evidencia científica y las posibilidades de aplicación racional en el contexto hospitalario costarricense.

Introducción al participante

Estimado(a) profesional:

La presente entrevista se realiza como parte de una investigación académica que analiza el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en conjunto con antibióticos en el tratamiento de infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes. Su participación es completamente **voluntaria y confidencial**. No se divulgarán los nombres ni las instituciones, y la información será utilizada únicamente con fines académicos

Consentimiento informado

Declaro comprender los objetivos y condiciones de la entrevista y autorizo el uso académico y confidencial de la información que proporcione.

Firma del participante: _____ **Fecha:** _____

1. Desde su rol profesional, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más frecuentes para infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes y cómo participa la farmacia hospitalaria en su validación?
2. ¿Se han utilizado terapias adyuvantes no antibióticas en su institución? ¿Qué criterios clínicos o farmacológicos se aplican para su inclusión en los tratamientos?
3. ¿Existen protocolos o guías hospitalarias que contemplen su uso? ¿Cómo se gestiona la farmacovigilancia o seguimiento terapéutico en esos casos?
4. En comparación con la práctica internacional, ¿qué diferencias identifica en el rol del farmacéutico hospitalario en la validación o seguimiento de estas terapias?
5. ¿Qué nivel de evidencia científica y de seguridad percibe respecto al uso de terapias adyuvantes no antibióticas?
6. Desde su criterio profesional, ¿qué terapias adyuvantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en Costa Rica, considerando evidencia y disponibilidad?
7. ¿Qué estrategias o indicadores propondría para evaluar su impacto clínico y garantizar un uso racional y seguro en hospitales nacionales?

Anexo D. Respuesta de los instrumentos aplicados

Dra. F1

José: Hola doctora, ¿cómo está?

F1: Bien, gracias a Dios, José.

José: Bien, gracias a Dios, me alegro. Bueno, doctora, mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves, soy estudiante del último año ya de farmacia, y estoy realizando mi trabajo final de graduación.

Entonces, para ver si me dejaría hacer una entrevista y también grabar la entrevista.

F1: Claro que sí, adelante.

José: Muchas gracias.

Doctora, la primera, bueno, primero que todo, ¿cuál es su nombre?

F1: Bueno, mi nombre es _ , tengo 31 años, soy vecina de acá de San Rafael de Poás de Alajuela, tengo aproximadamente dos años ya de trabajar en el Hospital Metropolitano, me gradué en el año 2023, en noviembre, me incorporé en diciembre del año 2023, soy egresada de la UIA, anteriormente también trabajé como asistente en farmacia en el Metropolitano, entonces, ya es como mi segunda vez, o mi segundo episodio, por decirlo así, en esta institución, pero nada más que sabe, ya soy como regente, verdad. Entonces, tengo un bebé de dos meses, ahorita me encuentro con licencia de maternidad, ya cerca de los dos meses, más bien, ya casi me toca entrar. Entonces, no sé si, ¿qué más necesita saber de mí?

José: Eso todo bien, porque más bien me respondió todas de una vez, todas las preguntas.

F1: Pura vida mucho gusto.

José: Ya vamos a empezar con las preguntas respecto al tema. Desde su rol profesional, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más frecuentes para infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes?

Y ¿cómo participa la farmacia hospitalaria en su validación?

F1: Ok, en lo que hemos visto y en lo que tengo que trabajar, porque tengo casi cuatro meses de no ejercer, verdad, por motivo de la licencia. Pero, bueno, la gran mayoría a nivel, digamos, hospitalario, o sea, quiere decir cuando el pacientito se nos queda en observación, por decirlo así, unos días en cama en el hospital.

Casi siempre, dependiendo, digamos, con el antibiótico con el que comiencen, casi siempre, o sea, es como con levofloxacino, a veces también utiliza, vamos a ver, bueno, ceftriaxona sí usaban a mandarlo mucho, verdad, pero dependiendo. Ya, digamos, cuando es resistente a esos antibióticos, verdad, ya como quien dice, empiezan, los médicos empiezan a utilizar como el, la última, el as, digámoslo así, que básicamente casi siempre lo que utilizaban era como Vancomicina o como, bueno, la vanco más que todo para nivel gastrointestinal también, pero utilizaban mucho lo que era Meronem, utilizaban mucho, bueno, Meropenem o Ertapenem, alguno de los dos, combinado con alguno de esos otros que les comentaba yo, a veces utilizaban levofloxacino, muy pocas veces se utilizaba como que estuvieran usando moxifloxacino, perdón, pero era más que todo, digamos, cuando la patología venía acompañada por alguna otra, este, circunstancia, que sé yo, cuando el pacientito, por ejemplo, tiene algún tipo de enfermedad crónica, llámese EPOC o llámese ASMA, verdad, que eso también puede llegar a como a, a complicarles, también dependiendo del cuadro o los síntomas o signos que el paciente presente y los días con los que él venía, ya afectadito, entonces eso también va a depender como de esos factores. Y ya digamos, a nivel, digamos, de medicamentos para la casa, casi siempre lo que continúan era con levofloxacino también, dependiendo de cómo estaba el paciente, o también hubieron unos casos, más que todo con pacientitos geriátricos, ya más, más entrados en edad, como más de 80 años por ahí, que ya utilizaban, digamos, los médicos empezaban a enviarle Ertapenem, pero esto también, como

estamos hablando a nivel privado, verdad, eso también va a depender mucho de la solvencia económica que la familia, o el pacientito tenga para poderse abastecer ese, esa necesidad farmacológica del medicamento para la casa.

José: Doctora, muchas gracias. Doctora, una pregunta, ¿se han utilizado terapias adyuvantes no antibióticas en su lugar de trabajo?

F1: Bueno, lo que yo he estado escuchando, digamos, a nivel de hospital, muy poco, sinceramente no, o sea, en realidad utilizan, como le digo, farmacológico, que no sea antibiótico, pues puede que implementen algún tipo de broncodilatador para coadyuvar, verdad, ya sea de larga o de corta duración, llámese, por ejemplo, beclometasona, bueno, el salbutamol, dependiendo, digamos, como le digo, de la patología que el pacientito tenga como coadyuvante, verdad, en sí. Pero en sí, digamos, terapias no farmacológicas, en realidad, pues, muy pocas, verdad, porque, como le digo, depende, digamos, del factor de edad del paciente, del factor de tipo de población, verdad, porque no sabemos si estamos ante un paciente de población especial, sea un pacientito adulto mayor o una persona adulta con un coadyuvante, entre no sé, llámese edad de 20 a 50 años, por ejemplo, verdad, pero casi siempre eso es lo que utilizaba.

Y lo que el médico también a veces recomendaba para este tipo de situaciones como tipo nebulizaciones en caso cuando el paciente esté muy, muy afectado, digamos, llámese, digamos, con mucho cuadro de tos, con flema, además, como para ayudar, digamos, a que el paciente se sienta mejor, verdad, pero en sí, como que yo diga sí, es que el médico le mandó, no sé, inhalaciones de eucalipto para que le ayude a limpiar las vías aéreas o algo así, la verdad, sinceramente, le estaría mintiendo.

José: ¿Qué criterios clínicos o farmacológicos se aplican para su inclusión en los tratamientos?

F1: Bueno, en realidad, yo, digamos, siempre lo que veía era como que el medicamento fuera, digamos, recomendado, o sea, un ejemplo, que si el paciente es alérgico a, no sé, a las, a equis medicamento, qué sé yo, a las cefalosporinas, que el médico no le esté mandando ceftriaxona,

por ejemplo, que usualmente a veces muchos médicos, especialmente médicos generales, usan mucho a cambiarlo con cuadros, por ejemplo, de bronquitis, llámese una cosa así, verdad. Porque también, a pesar de que recibimos pacientitos hospitalizados, también entran muchas recetitas por fuera, verdad, y algunas son, sí, de neumólogos o pacientitos que vienen, digamos, con el área de clínicas privadas, que tal vez vienen con algún tipo de cuadro o infección respiratoria que también traen con las recetas por fuera, pero si uno trata como que, digamos, que el medicamento sea compatible, y siempre, pues, se le pregunta al paciente, aunque ya traiga la receta, que si es alérgico a qué medicamento, pues, se lo vende para evitar, porque sí me ha pasado caso, sinceramente no recuerdo cuales, ni en qué momento, que el paciente viene con una receta con qué medicamento, está casi a punto de que se le despache, le pregunta, ¿alérgico a algún medicamento? Ah, sí, este, este, este.

Ok, y usted se lo comenta al médico. No, no se lo comente. Entonces, ya uno tiene que hacer una segunda intervención, por decirlo así, y si lo que pasa es de esa situación, entonces, sí, yo no puedo despachar este medicamento, porque si usted es alérgico, usted puede llegar a tener algún tipo de reacción, verdad, igualmente con los pacientitos pediátricos que siempre la dosis sea adentro del del, obviamente con los pacientitos pediátricos cuesta mucho encontrar un tipo de infección respiratoria, pero si han habido casos entonces que la dosis sea dentro del rango de la ventana terapéutica y si no pues obviamente ya hay que hacer intervenciones ya sea hablar con el especialista o con el médico para que se pueda llegar un acuerdo dentro de la parte farmacológica.

José: Está bien Dra muchas gracias, Doc ¿Cuentan con protocolos o guías hospitalarias que contemplen su uso?

F1: Sinceramente ósea creo que las guías puede que si existen, pero en mis ojos y mis manos no las he tenido o no he tenido la oportunidad como dicen de poder aprovecharlas o poder este darles uso verdad entonces en si de mi parte le estaría mintiendo si le digo si yo se tal

punto del a al c dice esto esto y esto, pues no uno actúa dentro del, del área del conocimiento que se tiene, pero si sería genial y sería apto que existieran algún tipo de guías o protocolos para poder nosotros como, de cierta forma, ver cómo podemos, o la forma más adecuada para poder intervenir sin que, digamos, como de cierta forma, respetar a cierta pirámide jerárquica para que tampoco se den, digamos, malos entendidos o que se den, digamos, situaciones que no son correctas verdad.

José: ¿Cómo se gestiona, digamos, la farmacovigilancia o el seguimiento terapéutico en esos casos, doc?

F1: Bueno, pues, primeramente, digamos, cuando ya se sabe que el pacientito ya ha utilizado el medicamento, llámese antibiótico, o sea, por ejemplo, no sé, si la levofloxacina que se utiliza es mucho, o por ejemplo, como lo que comenté anteriormente, meropenem o algo así, que ya son como infecciones bastante pegadillas, por decirlo así, pues cuando el paciente, por ejemplo, llega y dices que mira, es que estoy usando este medicamento, no me funciona, ok, siempre, siempre preguntar o tratar de extraer información al pacientito, ok, cuánto tiempo lleva o cuánto tiempo o qué síntomas tuvo cuando usted acudió al médico, cuánto tiempo lleva de que fue, no sé, a la cita, cuánto tiempo lleva que está consumiendo el medicamento, cómo lo está consumiendo, cómo lo está almacenando, verdad, porque a veces pasa que la gente dice, no, mira, es que yo tengo mi medicamento en la mesita de noche y ya cuando me voy a acostar me lo tomo, pero resulta, acontece que el medicamento era cada 8 horas o cada 12 horas y el paciente solamente está tomándolo una vez al día, porque el paciente dice, mira, es que yo digo que entre más días me lo esté tomando me hace mejor, entonces no me lo tomo dos veces al día, sino solamente una vez al día para que me dure 2, 3 semanas, entonces eso también tiene como a interferir, entonces tratar primeramente de escuchar cómo es, quién dice, la versión del paciente, porque también tiende a suceder que más que todo con los adultos mayores, cuando viven solitos y ellos no se toman el

medicamento correctamente, entonces primero tenemos que determinar si el pacientito está utilizando correctamente el medicamento y si es así, entonces poder buscar como la razón de por qué el medicamento no está funcionando o si está, si fuera el caso que está más bien, está dando algún tipo de reacción adversa, igualmente, ok, cómo se está tomando el medicamento, si se lo está tomando, no sé, si es después de comida, si más bien es con el estómago vacío o si más bien es que el paciente le gusta mucho el licor, entonces más bien se lo está tomando con alcohol, entonces ya sabemos que eso no va a funcionar exactamente igual, entonces también tratar de determinar primeramente la razón de los factores anteriores y si es así, entonces si sabemos que es correctamente, que le está dando algún tipo de reacción y demás, realizar la debida, entonces, este, en reporte al sistema de farmacovigilancia para que eso también se puede llegar a como a quedar en los registros para futuros usos de otros pacientes, pero no solamente del que se está realizando el estudio, por ejemplo.

José: Doctora, ¿tiene usted conocimiento o experiencia en la práctica internacional en cuanto al rol del farmacéutico hospitalario y seguimiento de terapias?

F1: Sinceramente no he tenido la oportunidad, verdad, sí, sí he escuchado como en otros, en otros colegas, verdad, que tal vez, por ejemplo, en la parte de hospitales de España, que su sistema y su parte, digamos, de farmacovigilancia es súper pro, o sea, súper chiva y demás, pero en sí, digamos, de mi experiencia propia, no he tenido como la oportunidad en sí, digamos, de ejercer, ya sea en otro país, o de tener, digamos, ese conocimiento de los sistemas de ellos, digamos, de la parte de farmacovigilancia y con ese tipo de medicamentos. Muchas gracias.

José: Muchas gracias. Doctora, ¿conoce usted qué nivel de evidencia científica y de seguridad existe respecto al uso de terapias ayudantes no antibióticas?

F1: Sinceramente no, la verdad sí, sí estaría como mintiéndolo, o sea, sí le puedo describir por experiencia propia que terapias con adyuvantes sí funcionan, que no necesariamente tengan que ver con antibióticos, más que todo con experiencias de familiares, por decirlo así, verdad, que tal vez usted ha escuchado, mira, es que tengo a mi abuelita que está con una neumonía súper pegada y que el médico viene y le manda ceftriaxona, que sé yo, ya tiene como casi cada mes se lo estaban viendo y resulta, acontece que viene la vecina esta que tiene todos los años de experiencia y dice, mira señora, usted llega y se hace una infusión con esto y esto, que es que esto otro, que esto se lo cocina, se hace un tecito y eso le ayuda para que la infección vaya cesando y resulta, acontece que sí, que la abuelita empieza a botar más flemita y que ya se está sintiendo un poquito mejor, que ya está comiendo más, que ya no tiene fiebre, entonces, como digo, por experiencias cercanas, familiares, sí tengo, digamos, como la certeza de que terapias con coadyuvantes, más que todo tipo naturales, sí funcionan, pero así como que yo le diga, este tal artículo y tal estudio científico, no tendría, digamos, como el respaldo para poder comprobarle eso.

José: Gracias doctora, doctor ¿desde su criterio profesional, qué terapias adyuvantes no antibióticas podrían implementar racionalmente en Costa Rica, considerando evidencia y disponibilidad?

F1: Para la parte de lo que sería como infecciones respiratorias, me dijiste, ¿verdad?

José: Sí.

F1: Ok, primeramente habría que, que determinar o saber o tener ese conocimiento de si el paciente tiene algún tipo de alergia a algún medicamento, verdad, porque si bien sabemos, por ejemplo, en parte los esteroides, que son bastante buenos para ayudar, digamos, con la parte antiinflamatoria, por decirlo así, de si hay algún paciente que, por ejemplo, padece de síndrome de Cushing, verdad, que bien sabemos que los esteroides no es para nada adecuado para su condición, pues obviamente hay que saber ese tipo de cosas o si el paciente tiene alergias o si está contraindicado con alguna otra situación. También es importante saber y conocer si el paciente está con algún tipo de trasplante de pulmón, porque si bien sabemos, también ellos están utilizando un tipo de medicamento para poder tratar de evitar la inmunidad, de que el cuerpo no les rechace el procedimiento, por decirlo así.

Entonces, todo ese tipo de cosas tenemos que saberlas antes de recomendar, verdad, pero si bien es cierto, cuando el paciente pues no tiene ningún tipo de restricción, pues obviamente uno trata como de recomendar siempre, digamos, como le digo, como que el paciente acepte la recomendación y esté de acuerdo, verdad, porque aveces uno hace un tipo de recomendación y el paciente dice, no, mira, es que yo utilicé equis medicamento y la verdad es que no me funcionó, entonces ya ellos se van con esa idea de que tal vez no fue el hecho que no le funcionó, sino que no lo supo utilizar, verdad, como en el caso de las mupitas de los esteroides, verdad, que eso también a veces pasa que muchas personas lo utilizan mal y ya se van con la idea de que no les funciona y tal vez no fue que no le funcionó, sino porque no supieron cómo utilizar bien el medicamento, digamos. No sé si le contesté la pregunta.

José: Yo creo que más bien respondí un poquito la que le voy a hacer ahorita.

F1: Ok, ok.

José: Doc ¿Qué estrategias o indicadores propondrían para evaluar su impacto clínico y garantizar un uso racional y seguro en hospitales nacionales?

F1: Ok, bueno, primeramente y como lo más importante, conocer el historial clínico del paciente.

Tampoco es como que el paciente llegue y se siente y nos cuente toda la vida desde los cero años hasta los 65, por ejemplo, si tuviera esa edad. Pero sí tratar como de conocer, tratar como de también tener conocimiento qué otros medicamentos está utilizando el paciente, porque si bien es cierto, de este tipo de problemas respiratorios y casi que siempre se va como entre los, no sé, llámese 50 años a los 80 años, puede ser que inclusive sean más jóvenes, pero casi siempre en este rango, digamos, de porcentaje de población, la mayoría, no estoy como generalizando, pero la mayoría de los pacientes tienen otro tipo de enfermedades crónicas, entonces al tener otro tipo de enfermedades va a tener como el uso de otro tipo de medicamentos, llámese antihipertensivos, llámese medicamentos para la diabetes, medicamentos, por ejemplo, si son, no sé, si algunos tienen algún tipo de enfermedad autoinmune, llámese este lupus, llámese artritis, verdad, todo ese tipo de situaciones también va a llegar a contrarrestar o como quien dice, como a interferir, verdad, en la evaluación correcta de ese tipo de terapias, entonces primeramente siento yo que lo más importante es como conocer, de cierta forma, un historial breve, clínico, del pacientito, para nosotros ya poder empezar a determinar qué sería lo más adecuado o qué no es apto para el paciente.

José: Bueno, muchas gracias, doctora.

Doctora, digamos, estas serían las preguntas para, bueno, que yo tenía para realizarle, no sé si os gusta acotar algo más.

F1: Sinceramente, como te digo, tengo ya un rato de no ejercer, entonces hay muchas cosillas que a uno se le apaga, como dicen, si hay un músculo que usted no utiliza, se le atrofia y ahí está incluido el cerebro, verdad, pero en realidad siento que es un tema bastante bonito, más que todo ahorita con, ahorita, bueno, en este, no sé si en este año, en este periodo, le quedó como anillo al dedo porque he escuchado que se han dado muchos casos de muchas enfermedades respiratorias, entonces está súper genial. No sé si solamente en cierta población o a niveles en general, pero más que todo con estos, esos climas y demás, es un tema bastante, este, rico en, en, digamos, para sacar provecho y demás, entonces espero que le salga todo súper bien y en lo que yo pueda ayudarle, con todo gusto, verdad, estamos con las puertas abiertas para lo que usted necesite.

José: Bien, doctora, más bien, muchas gracias por su tiempo. Entonces hasta aquí llegaríamos con la entrevista, se lo agradezco, muchas gracias.

F1: De acuerdo.

José: Hasta luego, doctora.

F1: Gracias.

José: A usted.

Dra F2

José: Hola doctora ¿Cómo estás?

F2: Hola, mucho gusto. ¿Todo bien?

José: Mucho gusto, doctora. Doctora, mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves, yo estoy cursando el último año de farmacia, y me gustaría realizar una entrevista para lo que es mi trabajo final de graduación.

Entonces, a ver si me da permiso de hacer una entrevista y también de grabar la entrevista.

F2: Claro que sí.

José: Muchas gracias.

Doctora, primero que todo, ¿Cuál es su nombre?

F2: __.

José: ¿Hace cuánto tiempo se incorporó al Colegio Farmacéuticos?

F2: Desde... Híjole, ya no me acuerdo. Creo que hace dos años, más o menos, un año y medio y por ahí.

José: ¿Y cuánto tiempo tiene de trabajar en farmacia?

F2: Sí, en el dos mil veinticuatro me incorporé. Sí, en el dos mil veinticuatro me incorporé y resulta que yo hice mi internado acá en lo que fue Hospital Metropolitano. Hice mi proceso de internado seis meses y de una vez me quedé trabajando.

José: Gracias. Doctora, ya vamos a empezar con las preguntas del tema. Desde su rol profesional, ¿Cuáles son los esquemas terapéuticos más frecuentes para infecciones respiratorias hospitalarias multiresistentes y cómo participa la farmacia hospitalaria en su validación?

F2: Bueno, acá lo que es farmacia... Bueno, yo trabajo para lo que es farmacia clínica, farmacia clínica de Hospital Metropolitano.

Vemos lo que es pacientes hospitalizados, tanto de UCI como hospitalización normal y también tenemos pacientes maternidad. Vemos mucho lo que son infecciones de vías respiratorias y siempre, siempre se maneja con lo que es antibiótico, antibióticos,

nebulizaciones, en caso de fiebre se maneja con paracónica, metamizol y básicamente como que es lo más común, lo más habitual en lo que es infecciones de vía respiratoria.

José: Gracias. Doctora, ¿Se han utilizado terapias adyuvantes no antibióticas en su lugar de trabajo?

F2: No, casi que nunca. O sea, no tengo noción de que no se trate una infección de vía respiratoria sin antibióticos.

José: Pero en conjunto, digamos.

F2: Como digamos, es que no, porque siempre lo que se utiliza es como antibiótico, nebulizaciones y algún esteroide como solumedrol y eso es todo lo que se utiliza siempre.

José: Ok.

¿Qué criterios clínicos o farmacológicos se aplican, digamos, para la inclusión, por ejemplo, de esos que me acabas de decir, se me fue el nombre, para nebulizar?

F2: De los antibióticos.

José: De los que no son antibióticos, digamos.

F2: Ok, de las nebulizaciones.

De las nebulizaciones, bueno, más que todo como ver el paciente qué tan ejemplo, por decirlo así, qué tan apretado está el pecho, por decirlo así. Qué tan exacerbada es la respiración y todo esto. Entonces, ese criterio es que los médicos colocan lo que es la nebulización para poderle ayudar a lo que son los bronquios, a poder desinflamar todo eso y poder respirar mejor.

José: ¿Doc cuentan con protocolos o guías que contemplen ese uso, digamos?

F2: Vieras que ahorita de cómo tratar una infección de vía respiratoria, sólo tenemos como guías, PROAS, para lo que es de infecciones vía respiratorias. Todavía como ejemplo, que se utilice nebulizaciones o que seguir estos pasos así, no hay como algún protocolo o algo así.

José: Gracias.

Doc, ¿y cómo se gestiona la farmacovigilancia o seguimiento farmacoterapéutico en esos casos de infecciones respiratorias?

F2: Bueno, ahorita lo que es farmacia clínica, sí está llevando un control bastante fuerte de lo que es el pro en lo que es del hospital. Entonces, ahorita se están manejando PROAS de pre quirúrgicos y de infecciones de tracto urinario. Las de infecciones de vías respiratorias, todavía no se está llevando como un control o como datos llevarlos para nivel estadístico, no lo estamos recolectando.

Porque ahorita como que la guía está en proceso de aprobaciones y todo, pero sí se tiene la guía en lo que es el hospital.

José: Ok. Doc, otra consulta.

¿Tienes conocimiento o experiencia en la práctica internacional en cuanto al rol del farmacéutico hospitalario y seguimiento de terapias?

F2: Bueno, experiencia a nivel internacional, la verdad te quedó mal. No he leído como así bastante sobre el rol farmacéutico a nivel internacional. Sí conozco como mucho a nivel nacional, pero internacional sí te quedó mal.

José: Gracias. Doc, ¿conoce usted qué nivel de evidencia científica y de seguridad existe respecto a las terapias adyuvantes no antibióticas?

F2: No, te quedó mal. De hecho, ahorita te consultaba porque no sabía como a qué te referías exactamente con terapias no antibióticas, por decirlo así.

Pero si se refiere como a eso, a nebulizaciones y todo eso, puede que di si básicamente como en qué caso administrar un atrovent, ejemplo, o más lo que son las bombitas, si es bombita de salbutamol o si son nebulizaciones. Básicamente aquí en el hospital siempre lo manejamos por medio de nebulizaciones. Ya cuando el paciente egresa sí se le manda como tratamiento de más de bombitas, por decirlo así.

José: Sí, digamos, ahí como no antibióticas sería todo lo demás que se usen, porque no sean, digamos, antibióticos. Todo lo demás, digamos, está contemplado como adyuvantes.

F2: Sí, como entonces metamizol y todo eso.

Entonces sí, básicamente sí conozco bastante de ese tema.

José: Entonces, digamos, como la pregunta era como, bueno, primero ¿qué si usted conoce usted qué nivel de evidencia científica de inseguridad existe respecto al uso de terapias adyuvantes no antibióticas?

F2: En ese caso, entonces sí, porque ejemplo, en el caso de que un paciente se presente con fiebre, obviamente debemos seguir el protocolo de seguridad y administrar lo que son antipiréticos para tratar las fiebres.

En este caso que se generan muchos casos en este tipo de pacientes y también dejamos si el paciente viene con bastante exacerbación y los bronquios que no puede respirar. Sí, sí, se sabe que los protocolos de en estos casos, básicamente verdad, porque todo lo que hemos aprendido en la U y como todo ya la experiencia es nebulizaciones, esteroides y todo este proceso.

José: Desde su criterio profesional, ¿qué terapias ayudantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en Costa Rica considerando evidencia y disponibilidad?

F2: Bueno, ahorita lo que es a nivel privado, hay una gran escasez de lo que es salbutamol, entonces obviamente como que eso también preocupa en el ámbito.

Y eso es uno de los que yo digo que se debe implementar un poco más, digamos, o que se debe tener mucho más disponibilidad porque es como indispensable en lo que es infecciones de vías respiratorias. Y creo que sí, básicamente como aparte del pulmicort, atrovent, combivent y todas estas nebulizaciones, siento que sí es importante a veces la analgesia. Y

importante podría ser también probióticos, porque como se utilizan antibióticos, entonces como eso sería importante como agregarlo.

Y sí, básicamente.

José: Y por último, doctora, ¿qué estrategias o indicadores propondría para valorar su impacto clínico y garantizar un uso racional y seguro en hospitales nacionales?

F2: Bueno, a mí siempre me ha movido mucho lo que es la atención farmacéutica. Entonces siento como que el seguimiento farmacoterapéutico del tratamiento a egreso, tratamiento a hogar, de que sea un tratamiento que se cumpla, de que siga las indicaciones para que no se vuelva a repetir, digamos, como este tipo de casos de infecciones de vías respiratorias.

Porque son muy comunes. Estamos en un país donde el clima es bastante cambiante, entonces las infecciones respiratorias son demasiado comunes. Entonces sí es importante que el paciente se trate bien para que no hayan recaídas y este tipo de situaciones, que a veces incluso cuando hay una recaída es peor.

José: Listo, doctora. Yo creo que, bueno, esas serían las preguntas que tenía para la entrevista. Más bien, muchas gracias por haberse tomado el tiempo.

No sé si le gustaría acotar algo más.

F2: Con mucho gusto. Y no, di, ahí estamos para servirle.

José: Y más bien, gracias por tomarme en cuenta. Está bien, doctora. Más bien, muchas gracias.

Entonces, bueno, hasta aquí queda la grabación. Le agradezco mucho por haberse tomado el tiempo de nuevo y que pase una bonita tarde.

F2: Igualmente. Muchas gracias.

José: Hasta luego, doctora.

Dra F3

José: Hola, doctora, ¿cómo está?

F3: Muy bien, ¿y usted, José?

José: Bien, gracias a Dios, doctora, me alegro. Bueno, yo estoy ya cursando el último año de la carrera de farmacia y me gustaría hacer una entrevista para mi tema de tesis. Entonces, me gustaría aparte hacer la entrevista también, a ver si me da permiso grabar.

F3: Sí, estoy de acuerdo.

José: Muchas gracias. ¿Cuál es su nombre, doctora?

F3: Yo soy la doctora F3.

José: Gracias, ¿hace cuánto tiempo se incorporó al colegio farmacéuticos?

F3: Hace diez años.

José: ¿Y cuánto tiempo tiene de trabajar en farmacia hospitalaria?

F3: Diez años también.

José: Bueno, ya voy a empezar con las preguntas en cuanto al tema.

Desde su rol profesional, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más frecuentes para infecciones respiratorias hospitalarias multiresistentes y cómo participa la farmacia hospitalaria en su validación?

F3: Ok, tal vez empiezo de atrás para adelante. La participación de nosotros en este tema o en este diagnóstico, al igual que en cualquier otro, siempre tenemos que validar la información del paciente, la condición clínica, exámenes de laboratorio y con en base a eso también si hay cultivos, paneles respiratorios que puedan comprobar que sea una infección o un agente multiresistente. Usualmente sí va a depender mucho de la condición del paciente, que se tenga como tal la condición del paciente, alergias y demás, pero es variable los tratamientos que llegan a utilizar.

Pero si estamos hablando ya de agentes multiresistentes, igual como te digo, hay que hacer un panel molecular para saber a qué va siendo sensible el microorganismo como tal, para poder pues que el médico pueda prescribir una correcta cobertura antibiótica, verdad. Entonces no se tienen como esquemas generales, sino que es muy variable dependiendo de ese resultado de panel molecular que se pueda tener a nivel respiratorio.

José: Doctora, muchas gracias. Doc, ¿se han utilizado terapias adyuvantes no antibióticas en su lugar de trabajo?

F3: ¿Terapias qué, perdón?

José: Terapias adyuvantes no antibióticas.

F3: A nivel respiratorio, estamos hablando, ¿verdad?

José: Sí, en su lugar de trabajo, sí.

F3: Sí, correcto, sí se maneja.

José: ¿Y qué criterios clínicos o farmacológicos se aplican para la inclusión en los tratamientos?

F3: Usualmente las terapias igual, ayudantes, en muchas ocasiones son multivitamínicos, con base como apoyo como tal del paciente, y también va mucho mediado a resultados de laboratorio que el médico pueda valorar, digamos hay un déficit, por ejemplo, de vitamina D, que complementan probióticos en general, si también tiene alguna afectación con broncho vaxón, en demás, entonces va muy asociado al diagnóstico o la sintomatología, mejor dicho, del paciente y también algún déficit vitamínico que pueda tener.

José: Ok, gracias. ¿Cuentan con protocolos o guías hospitalares que contemplen su uso?

F3: No, actualmente no se tienen guías como tal realizadas.

José: Ok, ¿y cómo se gestiona tal vez la farmacovigilancia o seguimiento terapéutico en esos casos?

F3: Pues farmacovigilancia en el ámbito hospitalario se maneja al igual que con cualquier otro medicamento, ok, que pues tiene que haber una estrecha comunicación entre el departamento de enfermería y farmacia, en el caso de que se manifieste algún tipo de reacción adversa por cualquier fármaco que tenga indicado, pues se hace el reporte, bueno, se registra en el expediente médico y posteriormente pues tienen que hacer el reporte oficial en la plataforma de Notifacedra.

José: Muchas gracias. Doctora, ¿tiene usted conocimiento o experiencia en la práctica internacional en cuanto al rol del farmacéutico hospitalario y seguimiento de terapias?

F3: Bueno, hay que tener claro que también existe un rol, o más que todo lo que he escuchado a nivel internacional, que eso está tratado de adaptar más a nivel también de Costa Rica, ya siendo un rol de un farmacéutico clínico, que tiene una participación más interdisciplinaria versus el farmacéutico hospitalario. Entonces creo que eso es lo que he escuchado más a nivel internacional, que se ha ido tratando de replicar en Costa Rica la parte de implementar o ir introduciendo un farmacéutico clínico específicamente, que es el que está lleno en ese ambiente más hospitalario, más de seguimiento, más de intervención con los diferentes profesionales de la salud, que involucre pues alguna medida alrededor del paciente, ya sea el médico, la enfermera, terapia respiratoria, terapia física, nutrición inclusive.

Entonces eso es como de lo que tengo más conocimiento, que sí he leído y he escuchado y he visto en algunas conferencias también.

José: Eso contesta un poco a mi pregunta, que era la siguiente. Digamos, en comparación con la práctica internacional, ¿qué diferencias se identifica en el rol del farmacéutico hospitalario en la validación o seguimiento de estas terapias?

F3: Ok, sí, como le he mencionado, digamos el farmacéutico hospitalario puede ser desde una farmacia central y brindar servicios en cuanto a dispensación, entrega de unidades, abastecimiento de medicación, pero el farmacéutico clínico sí tiene ese seguimiento más estrecho, un seguimiento farmacoterapéutico más estrecho del paciente hospitalizado, porque es el que está más en contacto directo, directamente al paciente, inclusive porque a nivel pues internacional se tiene el hecho de que el farmacéutico participe en rondas interdisciplinarias donde se conozca al paciente, si el paciente inclusive necesita hacer consulta de medicamentos, de lo que ya toma, de lo que se le está administrando, la respuesta va a ser usualmente por el farmacéutico, no por algún otro profesional, sino que como el farmacéutico participa de ese equipo interdisciplinar, entonces pues tiene esa comunicación estrecha y directa, usualmente también el farmacéutico clínico cuando se tiene de lleno un centro

hospitalario va a hacer una reconciliación de medicamentos, la educación inclusive del paciente una vez se tenga el ingreso hospitalario, pues también va a tener esa parte de educación de toda la medicación que lleve el paciente, además de todo lo que conlleva el seguimiento a nivel intrahospitalario, la evolución clínica, exámenes de laboratorio, pruebas de función renal, cultivos específicamente, que si lo requiere pues va a intervenir con el médico para adaptar alguna terapia en particular.

José: Muchas gracias. Doc, ¿conoce usted qué nivel de evidencia científica y de seguridad existe respecto al uso de terapias adyuvantes no antibióticas?

F3: Realmente no, no conozco el nivel de evidencia actualmente, sí es un punto que desconozco.

José: Muchas gracias.

Desde su criterio profesional, ¿qué terapias adyuvantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en Costa Rica considerando evidencia y disponibilidad?

F3: Ok, considero que va a depender mucho, habría que adaptarlo mucho al paciente y la sintomatología asociada, porque no todos los adyuvantes en los tratamientos que no sean antibióticos, digamos así, van a aplicar por igual, va a depender mucho de la sintomatología del paciente, si el paciente está con una acumulación de flema, por ejemplo, en cuanto al sistema inmunológico bajo, entonces creo, considero que hay que estratificar la necesidad de cada paciente antes de ponerlo como una receta de cocina, entonces sí se podría tener o estandarizar dependiendo de cada sintomatología que manifieste el paciente, que sería lo más adecuado para poder complementar a ese tratamiento antibiótico o antimicrobiano, porque a

veces puede estar, haber una invasión, digamos, no por agentes sólo bacterias, sino también puede ser una combinación de microorganismos, que se yo tenga un virus, una bronconeumonía asociada a influenza o a COVID, entonces también hay que valorar esa alteración, digamos, que tenga el paciente en su momento para ver qué se le pueda complementar, algún antiviral, inclusive ya va a depender mucho de la sintomatología en particular, pero siento que sí va mucho a complementación de vitaminas y propios, digamos, específicamente si requerimos algún jarabe para la tos, que ayude a expectorar y demás, entonces creo que sí, no se puede hacer como una receta de cocina, como les digo, sino estratificarlo según la necesidad de cada paciente.

José: Gracias, y una última pregunta, ¿qué estrategias o indicadores propondría para evaluar su impacto clínico y garantizar un uso relacional y seguro en hospitales nacionales?

F3: Considero que la evolución clínica, digamos, es importante en cuanto al paciente, la reducción de síntomas, al igual que con antimicrobiano, si tenemos evidencia de que resuelve sus factores inflamatorios, PCR, leucos y demás, considero que también podemos evaluar esa respuesta clínica del paciente, o sea, qué tan efectivo está siendo, por ejemplo, que al auscultar al paciente, si tenía ruidos pulmonares, cómo ha evolucionado con el paso de los días, a nivel de laboratorio también, si el médico había valorado, por ejemplo, algún déficit de vitaminas y demás, entonces ver cómo evoluciona. Sabemos que a nivel de una administración oral, por ejemplo, algún medicamento no se va a ver un resultado de inmediato, sino que requiere días de evolución o de tratamiento para alcanzar una dosis o una concentración sérica en particular para que ejerza su efecto terapéutico, entonces creo que no es cuestión de un día, sino ir evaluando la evolución clínica del paciente y la sintomatología que vaya presentando para poder identificar si realmente el paciente ha tenido una mejoría o todo lo contrario, ha ido decayendo sus laboratorios y demás, que es de una forma complementaria, con lo que también siento yo que a nivel hospitalario va a depender mucho

de la observación clínica, por ejemplo, el departamento de enfermería, o si estamos hablando ya de la parte respiratoria, pues de la parte también de terapia respiratoria, que son los que realmente se pueda estar como muy de la mano del paciente al evaluar o realizar inclusive terapia respiratoria, de absorción de secreciones o colocación de nebulizaciones, entonces cómo va evolucionando el paciente, la saturación de oxígeno, son factores que se pueden ir monitoreando pues día a día, en un ambiente hospitalario.

José: Ok doctora, muchas gracias. Doc, digamos hasta aquí llegaríamos con las preguntas, no sé si le gustaría acotar algo más.

F3: No, creo que bueno, tal vez la primera pregunta, ya después cuando la analicé, te respondí muy general, digamos que me preguntaste como qué terapias, o estábamos hablando de antibióticos, verdad, que no te respondí como observado algunas, ¿cierto?

José: Sí, de la primera era como, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más frecuentes en infecciones respiratorias?

F3: En la multiresistencia, digamos usualmente, no importa que te diga marcas.

José: No, no importa.

F3: Que se llegan a ver por ejemplo el tazocin, ok, que eso lo vamos a tener, o sea, que tengas ahí presente ahorita, tazocin o cefepime, usualmente son las que se utilizan cuando hay multiresistencia, pero como te mencionaba anteriormente, van a depender también de

cultivos, ok, para ver si realmente son efectivos o si ocupan un espectro mayor, usualmente tal vez como para complementarte esa pregunta.

José: Bueno, está bien, muchas gracias doctora, más bien, gracias por el tiempo, le agradezco mucho, entonces hasta aquí llegaríamos con la entrevista.

F3: Muchas gracias a usted, más bien.

José: Listo, doctora, hasta luego, que le vaya bien.

F3: Muchas gracias igualmente.

Dra. F4

José: Hola, doctora, ¿cómo está?

F4: Bien, ¿y usted?

José: Bien, gracias a Dios, doctora, y me alegro. Doc, era para ver, bueno, yo soy estudiante de farmacia, estoy ya con la tesis y quería ver si le podía realizar unas preguntas.

F4: De acuerdo.

José: Doctora, ¿y me da permiso grabar?

F4: Sí, adelante.

José: Muchas gracias. ¿Cuál es su nombre?

F4: F4

José: Laura Castillo, ¿hace cuánto tiempo se incorporó al colegio de farmacéuticos?

F4: Cuatro años.

José: ¿Hace cuánto tiempo trabaja en farmacia hospitalaria?

F4: Dos años.

José: Ya voy a empezar con las preguntas, doctora, la entrevista en sí. Desde su rol profesional, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más frecuentes para infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes y cómo participa la farmacia hospitalaria en su validación?

F4: De más comúnmente, se da cefotaxime, Axtar, a veces se utiliza, ampicilina con subactam, digamos, nuestro rol es, bueno, revisar lo que son las dosis, verdad, alergias, que no haya algún tipo de, por ejemplo, una unasyn, verdad, que el paciente no vaya a tener alergia a las penis, verdad, penis se utiliza poco, pero de vez en cuando sí llega algún paciente a utilizarla, dependiendo mucho verdad, de la sensibilidad de la bacteria, verdad.

José: Doctora, ¿se han utilizado terapias ayudantes no antibióticas en su lugar de trabajo?

Dra Castillo: Sí, se utiliza mucho lo que sería la Budesonida con Ambroxol, digamos, ya sea el Ambroxol en jarabe, obviamente, y Budesonida inhalada. También de vez en cuando se utiliza Solumedrol, también como corticosteroide intravenoso.

José: Muchas gracias, doctora. Doctora, ¿y qué criterios clínicos o farmacológicos se aplican para la inclusión de esos tratamientos?

F4: Si es una infección, bueno, y que está provocando un proceso inflamatorio, digamos, grande, verdad, por ejemplo, algún tipo de inflamación a nivel de bronquios, verdad, que le dificulte a la persona lo que es la respiración, verdad, sí, sería bueno o recomendable, verdad, algún tipo de corticosteroide inhalado que le ayude a desinflamarse la parte bronquial, verdad, o un Ambroxol que ayude a tanto abrir vías, verdad, como la parte de biofilm, también se utiliza para eso.

José: Gracias.

Doctora, ¿y cuentan con protocolos o guías hospitalarias que contemplen su uso?

F4: Eh, como protocolos, tal vez no tanto, verdad, depende del médico, di, obviamente cuando es una infección respiratoria, verdad, idealmente es que sea algún médico, verdad, internista, verdad que ya tenga experiencia en el campo, verdad o algún médico neumólogo, o inclusive tenemos un internista neumólogo, entonces, son personas con ya mucha experiencia en lo que son este tipo de infecciones.

José: Doctora, ¿y cómo se gestiona, digamos, la farmacovigilancia o seguimiento terapéutico en esos casos?

F4: Di revisar verdad que se estén cumpliendo di los esquemas que no vaya ser que se empiecen atrasar dosis o que no se le dé, que a la enfermera se le olvidó, ósea ir viendo que si se estén cumpliendo todas las dosis verdad, según como el médico haya indicado y si no se cumplió ver porque razón no se esté cumpliendo ya sea tal vez di no se ha dado alguna dosis en algún momento que el paciente requiera algún proceso de sala de operaciones

verdad, donde tal vez se pueda adelantar una dosis o atrasar dosis la dosis dependiendo si es algo prequirúrgicoo verdad.

José: Doctora, ¿tiene usted conocimiento o experiencia en la práctica internacional en cuanto al rol del farmacéutico hospitalario y seguimiento de terapias?

F4: Sí, bueno, en varios países, verdad, están lo que son las rondas, verdad donde el farmacéutico, di, actúa proactivamente, verdad tanto en lo que son dosis, verdad como seguimiento del antibiótico, recomendación al médico.

En el país es muy raro que eso pase, verdad, pero sí podría llegar a pasar, verdad.

José: Doctora, ¿y en comparación, digamos, con la práctica internacional, qué diferencias identifica el rol del farmacéutico hospitalario en la validación o seguimiento de estas terapias?

F4: Siento que no se nos involucra tanto, verdad muchas veces los médicos simplemente siguen lo que quieren y a veces, digamos, no ven bien, verdad que nosotros nos involucremos en la parte de indicar algún tipo de antibiótico, verdad o así.

José: Muchas gracias.

Doctora, ¿conoce usted qué nivel de evidencia científica y de seguridad existe respecto al uso de terapias adyuvantes no antibióticas?

F4: Existen bastante, por lo menos en lo que sería ambroxol, verdad y flumucil.

Ambos actúan como para la parte de biofilm, verdad en bacterias que tal vez tengan resistencia, verdad a bacterias, por ejemplo, pseudomonas, verdad entonces, sí hay evidencia, verdad, igual la parte bronquial y ocupamos obviamente de mantener las vías del paciente en la mejor condición, verdad ante alguna infección respiratoria.

José: Gracias. Desde su criterio profesional, doctora, ¿qué terapias adyuvantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en Costa Rica considerando evidencia y disponibilidad?

F4: Como te dije, ambroxol es un medicamento súper común.

Tenemos laboratorios aquí que lo fabrican, verdad? La n-acetilcisteína, verdad que a pesar de que ahorita se encuentra agotado en lo que sería intravenoso, verdad que solo hay una marca comercial. Los médicos igualmente lo emplean vía oral, hay distintas marcas que se consiguen, verdad varias inclusive igual se fabrican en el país.

Entonces, son muy buena alternativa la budesonida verdad aunque tal vez no se fabrique acá, verdad este se maneja tanto a nivel público como a nivel privado la marca. Entonces, sí, no es tan difícil conseguirla, verdad son medicamentos sumamente accesibles en el país, verdad igual corticosteroides o intravenosos también son bastante accesibles. No necesariamente tiene que ser alguna marca específica, verdad podría ser simplemente dexametazona, verdad y todo eso, verdad considerando de qué tan alto verdad es el proceso inflamatorio en el paciente.

José: Gracias. Doctor, tengo una última pregunta. ¿Qué estrategias o indicadores propondría para evaluar su impacto clínico y garantizar un uso relacional y seguro en hospitales nacionales?

F4: Tal vez el tiempo de estancia hospitalaria, verdad ver qué tanto, por ejemplo, un paciente que no se le coloque cierta terapia adyuvante, qué tanto varía la estadía hospitalaria con respecto a otro paciente, verdad que no se le colocan adyuvantes.

Y la evolución, verdad ver en cuántos días se nota una mejoría tal vez puede que en uno se note más rápido, en otro tal vez no. Entonces podrían ser buenas formas, verdad de medir que tan efectiva es la terapia.

José: Está bien, doctora. Muchas gracias. Más bien, hasta aquí llegaríamos con la entrevista.

No sé, ¿si le gustaría acotar algo más?

F4: No, por el momento estamos.

José: Está bien, doctora. Más bien, muchas gracias por su tiempo y le agradezco haber respondido las preguntas y haberme ayudado.

F4: No, más bien, muchas gracias por la invitación. Me parece un tema muy importante, verdad en nuestra práctica, entonces, muy feliz de que me hayas invitado.

José: Muchas gracias, doctora. Hasta luego, doctora.

Muchas gracias.

F4: Chao.

José: Chao.

Dra. F5

José: Hola, doctora, ¿cómo está?

F5: Hola, muy bien, ¿y usted?

José: Bien, gracias a Dios, me alegro.

Doctora, bueno, mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves, soy estudiante de farmacia, estoy cursando el último año, y me gustaría realizar una entrevista para mi trabajo final de graduación, entonces, para ver si me da permiso de grabar.

F5: Claro que sí.

José: Muchas gracias.

F5: Con mucho gusto, y bueno, en lo que le pueda ayudar, con mucho gusto.

José: Gracias.

Doctora, ¿cuál es su nombre?

F5: Mi nombre es F5, yo soy regente clínico de quirófanos.

José: ¿Hace cuánto tiempo se incorporó al colegio farmacéuticos?

F5: De incorporación tengo dos años y medio, más o menos.

José: ¿Y cuánto tiene, cuánto tiempo tiene trabajar en farmacia hospitalaria?

F5: Desde que me incorporé.

José: Ok, muchas gracias. Doctora, entonces voy a empezar aquí con las, con las preguntas ya, así de la entrevista.

Bueno, desde su rol profesional, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más frecuentes para infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes, y cómo participa la farmacia hospitalaria en su validación?

F5: Bueno, las terapias más frecuentes que se le podrían dar al paciente podría ser la terapia respiratoria o la oxigenoterapia y ventilación, y siento yo que bueno, dependiendo lo que tenga el paciente a nivel de respiratorio o el por qué esté internado el paciente, también podría haber algún control de alguna respuesta antiinflamatoria que se pueda tratar, al menos tal vez como con algún corticoesteroide, entonces ahí viene como la terapia con corticosteroides, aunque sea terapia respiratoria, y sí, pensaría yo como que tal vez es como adyuvante como terapia respiratoria y alguna con corticosteroides por antiinflamatoria.

José: Ok, muchas gracias. Doctora, ¿se han utilizado terapias ayudantes no antibióticas en su lugar de trabajo?

F5: Sí, pensaría yo que estas que le menciono, la terapia respiratoria que se le da al paciente, que tal vez no incluye antibiótico, pero sí tiene como suero fisiológico y demás, que tal vez se le permita al paciente movilizar alguna secreción o alguna ventilación pulmonar que necesite el paciente, y alguna oxigenoterapia que se le da al paciente, que tal vez es no invasiva para mejorar la oxigenación en lo que sería la fatiga respiratoria del paciente.

También alguna de corticoesteroide, dependiendo lo que tenga el paciente, hay muchos pacientes pues que se quedan internados porque presentan alguna exacerbación o porque tienen EPOC o porque tienen neumonía, y esos los tratan más que todos como con corticoesteroides.

José: Doctora, muchas gracias.

Doc, díganos, ¿qué criterios clínicos o farmacológicos se aplican para la inclusión de esos tratamientos?

F5: Criterios clínicos.

José: ¿Qué criterios clínicos o farmacológicos?

F5: Bueno, aquí se trabaja mucho con lo que sería, sí se trabaja mucho con antibiótico, entonces pues farmacológico sí se trabajaría con antibiótico, lo único es que nosotros sí tratamos hace unos años, un par de años tal vez, un año, año y medio tal vez, no sé exactamente el tiempo definido tal cual exacto, pero sí por lo menos ya tenemos un año de estar trabajando con lo que sería el PROA, entonces tratamos de tener como la profilaxis antibiótica en el paciente y que se cumpla para evitar un poco lo que serían como las

resistencias en el paciente. Entonces, ¿me puede repetir como qué más me dijo? Terapia, farmacoterapia y?

José: criterios clínicos, pero digamos en cuanto a las terapias adyuvantes no antibióticas.

F5: Que sean no antibióticas.

José: ¿Qué criterios clínicos se aplican, digamos, o criterios clínicos o farmacológicos que se aplican para la inclusión de esas terapias?

F5: Ajá, sería como la terapia respiratoria de que se le brinde al paciente como que no sea antibiótica, no sé si ahí respondí o necesitan como un poco más.

José: Es que, digamos, la pregunta es cómo, ¿qué criterios más bien ven ustedes como para incluir esa terapia respiratoria? Si aplican, digamos, o no. ¿Cómo lo hacen?

F5: Ok, si eso va muy de la mano del padecimiento del paciente, ya sea que el paciente tenga algún EPOC, alguna neumonía, entonces hay que ver si se le da terapia respiratoria, bueno, una fisioterapia pulmonar, o si se hace alguna nebulización salina, o si el paciente ocupa como alguna regeneración, más bien como de microbiota, o si más bien el paciente necesita un soporte nutricional.

Siento yo que serían como las cosas no farmacológicas en las que se le podría dar una asistencia al paciente que se encuentre en hospitalización.

José: Bien, muchas gracias. Doc, ¿y cuentan con protocolos o guías hospitalarias que contemplen su uso?

F5: Con guías que contemple el uso, o sea, siempre tenemos protocolos aquí en el hospital que se trabajen, pero usted me dice exactamente que sean no antibiótica.

José: Exactamente.

F5: Entonces, esas guías, sí hay, las maneja terapia respiratoria como tal en procedimiento paciente, y sí, digamos, no las tengo yo como a mano ahorita, pero siempre sí hay como guías para esos protocolos.

O sea, como esa guía para poder dar al paciente como ese seguimiento.

José: Aquí viene, ¿cómo se aplicarían esos protocolos o cómo se gestiona la farmacovigilancia o seguimiento terapéutico en esos casos?

F5: ¿Me la puede repetir, por favor?

José: Sí. ¿Cómo se aplican esos protocolos o guías hospitalarias y cómo se gestiona la farmacovigilancia o seguimiento terapéutico en esos casos?

F5: Bueno, es que aquí sí vamos muy de la mano con estas guías, aunque son terapias respiratorias, pues siempre quien da la indicación de esto va a ser el médico.

Entonces, más allá, digamos, va a llevar siempre como una justificación clínica o algún cultivo de que tenga la orden médica y poder seguir estos protocolos. Ahora, esas nebulizaciones, la terapia respiratoria, las nebulizaciones, la movilización o los soportes nutricionales, que sería lo que se le da al paciente, eso está como en guía. Entonces, siempre se trabaja con un equipo multidisciplinario que sería como terapia respiratoria, farmacia y, bueno, enfermería y médicos como tal en conjunto, para poder dar seguimiento como a este protocolo que se le activa al paciente y en conjunto todos los días se hace una sesión en las mañanas, como cuando se pasa la visita de los pacientes y se ve qué avance ha tenido el paciente o no, si hay que activar algún otro tipo de protocolo, si necesita un aislamiento o más bien si ya el paciente está en aislamiento, y entonces creo que así es como se le da ese seguimiento farmacoterapéutico, todos los días analizando como en el equipo multidisciplinario que tiene el hospital, haciendo el comentario de cómo va la evolución del paciente.

José: Doctora, muchas gracias. Doctora, ¿tiene usted conocimiento o experiencia en la práctica internacional en cuanto al rol del farmacéutico hospitalario y seguimiento de terapias?

F5: No, a nivel internacional no, no, no ninguna.

José: Doctora, muchas gracias.

¿Conoce usted qué nivel de evidencia científica y de seguridad existe respecto al uso de terapias adyuvantes no antibióticas?

F5: Qué, qué evidencia hay en Costa Rica, o cómo es, perdón.

José: ¿Conoce usted qué nivel de evidencia científica y de seguridad existe respecto al uso de terapias adyuvantes no antibióticas?

F5: No, como porcentaje, no, es que como es no PROA, no sé qué, qué programas tendrán, eso sí no, lo desconozco. Gracias.

José: Desde su criterio profesional, ¿qué terapias adyuvantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en Costa Rica, considerando evidencia y disponibilidad?

F5: Yo creo que las únicas serían como esa la terapia respiratoria y el soporte nutricional que se le pueda dar al paciente, las nebulizaciones, como el soporte en vía aérea, ya que es todo respiratorio, sí, serían como eso.

José: Gracias, doctora, y por último, ¿qué estrategias o indicadores propondría para evaluar su impacto clínico y garantizar un uso racional y seguro en hospitales nacionales?

F5: Siempre mantener lo que sería el PROA, yo siento que además de que es una terapia no antibiótica, siempre es muy importante dar un indicador clínico de seguridad donde se pueda trabajar con la profilaxis antibiótica para evitar riesgos a futuro, digamos que el paciente vaya a necesitar en algún caso algún antibiótico y vaya a tener alguna resistencia y pues entonces ya no tenga como aparte de la terapia respiratoria asistida ahí que no le vaya a funcionar

algún antibiótico, entonces yo siempre pensaría que debe ir de la mano la profilaxis antibiótica en este caso para poder verificar que se cumpla el antibiótico para la enfermedad como tal que tenga el paciente, entonces eso también va muy de la mano con exámenes clínicos, tener bien claro los protocolos, también una farmacia clínica empoderada en el sentido de que se respete el trabajo que se está dando en la farmacia como tal y en conjunto la farmacia con la microbiología para poder tener como el examen de laboratorio, criterio clínico de laboratorio clínico y el criterio farmacéutico. Y pues siento también que va de muy allá también como la educación continua que se tenga con regentes para saber como qué hay en el momento, digamos por ejemplo que ahorita fue la época de la HN3 o que fue la que hubo mucho paciente con neumonía que estuvo internado porque les afectó más a los pacientes asmáticos, siento como que tal vez esa educación continua o por lo menos estar un poquito informado nos va a ayudar para la eficacia que se le vaya a dar terapia a ese paciente ya sea farmacodependiente o no farmacodependiente, en este caso pues lo que nos interesa es el lado más bien no farmacodependiente, sino como las terapias coadyuvantes a esto que sería como la terapia respiratoria, pero sí sería muy importante cómo se va a tratar esa enfermedad, entonces siento que siempre se puede tratar con la prevención y todo comienza desde la profilaxis antibiótica.

José: Doctora más bien muchas gracias, gracias también por tomarse el tiempo y por la participación en la entrevista. Hasta aquí llegaríamos con la entrevista, muchas gracias. Hasta luego doctora.

F5: Hasta luego, que le vaya muy bien.

José: Igual, gracias.

Entrevista a F6

José: Bueno, doctor, ¿cómo está?

Todo bien.

José: Gracias a Dios, me alegro. Bueno, mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves, soy estudiante de farmacia, de la carrera farmacia.

Estoy haciendo un trabajo ya final para la graduación. Entonces, era para ver si le podía hacer unas preguntas para la tesis.

F6: Claro.

José: ¿Me podría grabar la entrevista?

F6: Sí señor.

José: Muchas gracias. ¿Cuál sería su nombre, doctor?

F6: Mi nombre es F6.

José: ¿Hace cuánto tiempo se incorporó al colegio farmacéuticos?

F6: Yo ya tengo ocho años de estar incorporado.

José: Ok, muchas gracias. ¿Y hace cuánto tiempo trabaja en farmacia hospitalaria?

F6: Extraoficialmente tengo año y medio en farmacia hospitalaria y oficialmente tengo siete meses en farmacia hospitalaria.

José: Bueno, muchas gracias. Doctor, desde su rol profesional, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más frecuentes para infecciones respiratorias hospitalarias multiresistentes y cómo participa la farmacia hospitalaria en su validación?

F6: Pues, a veces depende del tipo de bacteria, como tal que esté desarrollando la infección. Como tal, siempre siempre tiene como varias fases.

Entonces, si se identifica que es una infección multiresistente, empezamos con un tratamiento que ya es un poco más empírico, que puede ser ya ceftriaxona o en algunos casos puede ser como levofloxacin intravenosa y mientras esperamos algún tipo de antibiograma, si es que lo vemos en en la situación sea necesaria, tal. Y cuando el antibiograma ya nos genera la identidad bacteriana y si es el caso, las resistencias del del patógeno, entonces ya determinamos el tratamiento dependiendo de ese tipo de patógenos. Lo normal es que ya sea o vancomicina o linezolid sean los dos de los medicamentos más normales que se puedan aplicar, pero puede ser que se extienda algunos otros antibióticos dependiendo del esquema de resistencia al fin al cabo.

José: Muchas gracias. Profe, ¿cómo participa la farmacia hospitalaria, digamos, en su validación a esos tratamientos?

F6: Pues, normalmente nosotros sí tenemos acceso a los exámenes como tal para asesorarnos que sí sea algo correcto.

Además, estamos involucrados en la preparación de, bueno, no en la preparación, sino en la verificación que la dosificación del medicamento sea correcta. Además de que la preparación se adecue al medicamento como tal y que la administración, que realmente en hospitalaria es un poquito más complicada, sea correcta. Hay algunos antibióticos que se pueden colocar IV directo, hay algunos antibióticos que no se pueden colocar de manera rápida.

Entonces, es necesario ver eso. En el caso, por ejemplo, el linezolid que tiene un perfil serotoninérgico muy fuerte. Entonces, si lo pasan inmediato, rápido, entonces el paciente puede generar muchos efectos adversos serotoninérgicos.

José: Muchas gracias, Doc. ¿Se han utilizado terapias adyuvantes no antibióticas en su lugar de trabajo?

F6: Coadyuvantes antibióticas, ¿verdad?

José: Adyuvantes no antibióticos.

F6: No antibióticas. Que yo sepa, hemos utilizado medicamentos que ya sean para la integridad pulmonar, como por ejemplo algún esteroide que sea intravenoso, en el caso de la hidrocortisona, en el caso de la metilprednisolona, por ejemplo, intravenoso, que son como para que la función pulmonar esté correcta. Nebulizaciones, como por ejemplo el pulmicort, con fluticasona, o el conbivent, como para que el paciente tenga una apertura pulmonar mejor y que el piso pleural esté correcto.

Y, eh, espirometrías para fortalecer los músculos respiratorios.

José: Gracias, Doc. ¿Y qué criterios clínicos o farmacológicos se aplican, digamos, para la inclusión de esos tratamientos?

F6: Eh, la estabilidad respiratoria, digamos, en ese caso, sería como lo más importante de la situación.

Ya sea que el paciente esté respirando correctamente o no, que sería como lo más, lo más esencial, que el paciente pueda, eh, tener una saturación de oxígeno correcta, y que, eh, los pulmones estén íntegros, que no tengan algún tipo de perforación o algún tipo de derrame pleural, por ejemplo, o algún tipo de neumotórax que se genere por la infección como tal, que pueden generarse, pero ese tipo de integridad pulmonar es lo que se busca que se pueda o no pueda utilizarse, eh, los tratamientos coadyuvantes al fin y al cabo.

José: Muchas gracias. ¿Cuentan con protocolos o guías hospitalarias que contemplen su uso?

Sí. Bueno, si la respuesta es sí, entonces, ¿cómo se aplican los mismos? ¿Y cómo se gestiona la farmacovigilancia o seguimiento terapéutico en esos casos?

F6: En general, digamos, eh, voy a contestarte primero la última parte y luego te voy a contestar la primera parte.

José: Está bien, gracias.

F6: Eh, realmente, la efectividad de los tratamientos siempre se tienen que evaluar en todos los casos, y nosotros lo evaluamos realmente si el tratamiento está siendo completamente efectivo.

Si yo veo que la saturación de oxígeno, en inicio estaban ochenta para ser un poco exagerados, y ponemos el tratamiento antibiótico, el tratamiento no antibiótico, y esta saturación de oxígeno tiende a mejorar, y pues entonces podemos decir que el tratamiento está siguiendo una línea más beneficiosa para el paciente como tal. Ahora, en cuanto a las guías, realmente hay muy pocas guías que tengan como información sobre tratamientos coadyuvantes o de mejora de tratamientos respiratorios. Hay guías en neumología, pero en

la mayoría de casos están asociadas a a guías, por ejemplo, utilizadas en asma, utilizados en EPOC que son enfermedades ya precisamente de algo más inflamatorio, de algo más no precisamente infeccioso, pero hay cosas que se toman prestadas de esas guías para este tipo de situaciones porque el daño a nivel pulmonar es muy similar, es una inflamación constante, es una producción de moco aumentada, y pues se utilizan estos mismos medicamentos para este tipo de cosas, como extrapolándolo hacia hacia la necesidad del paciente como tal.

José: Ok, muchas gracias. Doctor, ¿tiene usted conocimiento o experiencia en la práctica internacional en cuanto al rol de farmacéutico hospitalario y seguimiento de terapias?

F6: Como como escucha externo, no precisamente habiendo trabajado a nivel intrahospitalario en un ámbito internacional, sino más bien como en cuestiones de simposios, comentarios internacionales que nosotros podamos escuchar de otros colegas en otros países.

José: Sí, digamos, en comparación, digamos, con la práctica internacional, ¿qué diferencias identifican el rol, digamos, del farmacéutico hospitalario en la validación o seguimiento de estas terapias?

F6: Realmente lo tengo que contestar desde algo general y no precisamente dirigido a este tipo de terapias porque particularmente, como te dije, no tengo la experiencia física en estos lugares, pero ahí sí es la evaluación de todo tipo de efectividad, seguridad de efectividad de los tratamientos y también de la necesidad de este tipo de productos en los pacientes que se tengan que utilizar como tal.

Entonces, siempre, siempre se tiene que hacer ese análisis, siempre se debe hacer el análisis de los efectos adversos que puedan estar presentando los pacientes para ver si esta terapia es

completamente segura y o no estén generando algún problema extra para este tipo de pacientes. Y claramente la evaluación de las interacciones que puedan presentarse dentro del caso que se está utilizando con el paciente.

José: Doc, ¿conoce usted qué nivel de evidencia científica y de seguridad existe respecto al uso de terapias adyuvantes no antibióticas?

F6: Realmente ahí sí lo desconozco.

Desconozco que haya algún tipo de señalación de la evidencia. ¿Qué es lo que sucede? Que en este tipo de casos muchas veces se debe utilizar algo que está sobre la evidencia, pero quizás no esté documentado, que es como la terapia, cómo responde al paciente. No precisamente es si yo me guío a través de tal guía o si me guío a través de tal situación.

Como te dije, no hay algo que cerciore directamente este tipo de terapias directamente relacionándolo, pero sí hay cosas que tomamos prestado de otro tipo de guías. Entonces, como te dije, la de asma, que se utilizan muchísimos de los medicamentos de asma para que el paciente hospitalizado que tenga un problema de infeccioso mejore en algún tipo de neumonía, por ejemplo, pero se toman de estas guías porque sabemos que la efectividad de estos medicamentos para mejorar la inspiración de los pacientes, para mejorar la saturación de oxígeno, para mejorar el estado del paciente en general, esté correcto. Pero yo no me puedo basar en una guía porque no hay algo directamente relacionado a ese punto exacto que esté formado en una guía, sino que yo lo tomo prestado de otras temáticas, de otras enfermedades, y las aplico para este.

José: Muchas gracias, Doc. Desde su criterio profesional, ¿qué terapias adyuvantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en Costa Rica, considerando evidencia y disponibilidad?

F6: Pues, realmente, incluso a veces hablamos de terapias no medicamentosas, como los ejercicios de respiración, como el movimiento del paciente, que el movimiento del paciente es bastante importante en las partes respiratorias, porque tenemos en cuenta que el pulmón es como el órgano más importante, pero recordemos que también está la fortaleza del, se me fue el músculo, el diafragma, por ejemplo, para la respiración de los músculos intercostales, que ayudan también a la parte de respiración. Han habido estudios dentro del ámbito de la utilización de la n-acetilcisteína para los, la mejoría de los, de los ámbitos respiratorios, han habido medicamentos que pueden estarse utilizando como, como productores de glutatión, bueno, esta también es la n-acetilcisteína.

Entonces, son medicamentos que no precisamente se están utilizando ahorita, pero pueden ayudar en este tipo de circunstancias. Incluso hay varios estadios en los cuales se puede utilizar suero fisiológico hipertónico, que es al 3%, no al 0.9%, para nebulizaciones, para poder hacer que este tipo de ámbitos sean más fuerte hacia los pacientes como tal, y no precisamente sólo utilizar el medicamento, o si tengo un paciente cardiópata y no tengo disponibilidad de ipatropio, que es como lo que más se utiliza a nivel nebulizado, se puede nebulizar únicamente con suero fisiológico un poquito más concentrado, que también es una posibilidad que se puede hacer, y puede empezar a emplear a nivel intrahospitalario, por ejemplo.

José: Gracias. Y una última preguntita, ¿qué estrategias o indicadores podrían, propondría, perdón, para evaluar su impacto clínico y garantizar un uso racional y seguro en hospitales nacionales?

F6: Perdón, ¿me lo puede repetir otra vez?

¿Qué estrategias o indicadores propondría para evaluar su impacto clínico y garantizar un uso racional y seguro en hospitales nacionales?

F6: Pues definitivamente el estado del paciente como tal, porque realmente a nivel respiratorio, los pacientes lo que más evidencian es dificultad a la hora de respirar, entonces uno de los indicadores que se debería evaluar es su habilidad para poder respirar, la saturación de oxígeno, la estabilidad del pulmón como tal, que no tengan complicaciones extra, que esas son como las cuatro principales que se deberían evaluar en todo tipo de caso a nivel respiratorio, y ese tipo de circunstancias son las que yo me basaría para evidenciar la efectividad de este tipo de tratamientos.

José: Ok, muchas gracias doctor. Doc, hasta aquí llegarían, digamos, las preguntas, no sé si le gustaría acotar algo más.

F6: Creo que no.

José: Bueno, está bien, entonces digamos hasta aquí llegaríamos con la entrevista, más bien gracias por su tiempo.

F6: Pura vida, Josito.

José: Igual, doc, que pase una bonita noche.

F6: Igualmente, hasta luego.

José: Hasta luego.

Dra MI1

José: Hola doctora, ¿cómo está?

MI1: Hola, buenas tardes, muy bien, ¿y usted?

José: Bien, gracias, doctora, me alegro. Mi nombre es José Eduardo, yo estoy realizando ya el trabajo final de graduación, entonces era para ver si me daba permiso de hacerle una entrevista y también de grabar la conversación.

MI1: Sí, estoy de acuerdo, claro.

José: Muchas gracias. ¿Cuál es su nombre, doctora?

MI1: MI1.

José: ¿Hace cuánto tiempo se incorporó al Colegio de Médicos?

MI1: Fue en el 88, en 1988.

José: Muchas gracias. ¿Cuánto tiempo tiene de trabajar en lo que es hospital?

MI1: Casi que toda mi vida he trabajado en hospital. Tal vez unos dos años que estuve en clínica, en consulta externa, el resto del tiempo ha sido en hospital.

José: Muchas gracias. Doctora, desde su experiencia clínica, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más utilizados actualmente en Costa Rica para tratar infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes?

MI1: Multirresistentes, neumonías intrahospitalarias multirresistentes.

José: En infecciones respiratorias.

MI1: Usualmente, si se piensa en multiresistencia, ya con identificación de germen, o no con, o si ya es identificación microbiológica, sería la terapia dirigida según la resistencia que tenga.

José: ¿Puedes hablarme en los dos casos?

MI1: Usualmente, cuando uno piensa que hay multiresistencia, o sea, también fracaso terapéutico, cuando es un paciente con una neumonía nasocomial y uno piensa en resistencia, usualmente puede ser ertapenem y vancomicina, a ciegas, empíricamente, mientras se identifica cuál es el germen causal, ya si es multiresistencia ya identificada, pues va a variar, a veces es vanco, a veces depende si es una pseudomona, puede ser ceftazidima, o también a veces necesitamos el linezolid.

Básicamente, esos son como los antibióticos que más utilizamos.

José: Muchas gracias. ¿Se han incorporado terapias ayudantes no antibióticas junto con esos antibióticos?

MI1: Sí, probióticos como terapia.

José: ¿Cuáles entonces terapias adyuvantes no antibióticas ha visto incorporado a tratamientos?

MI1: En nuestra institución acá, en un hospital periférico, serían sobre todo probióticos, básicamente.

José: ¿Y en qué situaciones clínicas o con qué propósitos se utilizan?

MI1: A veces, ocasionalmente, verdad, no es que sea de rutina, sobre todo para mejorar tolerancia, para disminuir lo que son diarreas y efectos gastrointestinales, y evitar la sobreproducción de gérmenes micóticos en estos pacientes, la sobreinfección por hongos.

José: Muchas gracias. Doc ¿cómo valora la evidencia científica disponible sobre el uso de terapias ayudantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves?

MI1: Sí, es útil. No tenemos acceso a muchas cosas, pero sí hay evidencia científica a favor, verdad.

José: ¿En su hospital existen protocolos, guías o mecanismos de validación que regulen el uso de estas terapias?

MI1: Un momentito, por favor.

José: Ahora sí. ¿En su hospital existen protocolos o guías o mecanismos de validación que regulen el uso de estas terapias?

MI1: No, no, no existen, como un protocolo establecido, ni una guía.

José: Muchas gracias. En comparación con países desarrollados, doctora, ¿hay diferencias entre Costa Rica en cuanto a terapias utilizadas?

MI1: Pues sí, porque en países que tienen mayor aporte económico, que tienen más facilidades, que no está el recurso limitado, sí tienen otras oportunidades, sí.

José: Eso responde un poquito a mi otra pregunta, que es ¿qué factores considera que explican, digamos, las diferencias en adopción o efectividad de estas terapias?

MI1: Yo pienso que el factor primordial, más importante, es el factor económico. Cuando hay limitación o un poco de restricción en la parte económica, es la que limita los recursos, pues hay que limitarse con los recursos, básicamente.

José: Muchas gracias. Desde su perspectiva, ¿qué terapias ayudantes no antibióticas podrían implementarse relacionalmente en hospitales costarricenses?

MI1: Pues no, no estoy segura cuáles se podrían implementar. Yo pienso que, bueno, lo que tengo más conocimiento es el uso de probióticos y también la suplementación, verdad, de alimentos, de nutriciones parenterales o enterales, básicamente sí. Eso es como lo más accesible en nuestros países, en nuestro país Costa Rica, en nuestros hospitales.

José: Muchas gracias. Desde su experiencia clínica, ¿qué aspectos institucionales, profesionales o regulatorios considera que deben fortalecerse para garantizar que el uso de terapias adyuvantes no antibióticas se implementen de manera segura, efectiva en el entorno hospitalario?

MI1: Perdón, ¿qué política dice usted?

José: ¿Qué aspectos deben, qué aspectos deben fortalecerse para garantizar que el uso de terapias adyuvantes no antibióticas se implementen de manera segura, efectiva en el entorno hospitalario?

MI1: Como usted lo mencionó antes, yo pienso que debe haber protocolos o guías establecidas, lineamientos bien establecidos que seguir para aplicar como lo más adecuado en cada caso. Y también el otro dato importante, el otro punto primordial es el aporte económico con el que cuenta el recurso económico, con que cuenta cada institución, que es a veces lo que limita mientras que si el recurso económico está, se puede acceder a otros recursos de los que no se dispone.

José: Está bien doctora, hasta aquí llegaríamos con la entrevista, más bien muchas gracias.

MI1: Listo, listo con todo gusto, un placer.

José: Hasta luego.

Dr MI2

José: Hola, ¿cómo está doctor?

MI2: Todo bien, por dicha.

José: Me alegro. Doc, mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves y yo estoy haciendo el trabajo final de la tesis.

Entonces, para ver si lo puedo hacer en una entrevista y grabar la entrevista.

MI2: Claro que sí.

José: Muchas gracias.

¿Cuál es su nombre, doctor?

MI2: MI2.

José: ¿Hace cuánto tiempo se incorporó al Colegio de Médicos?

MI2: Desde el 2009.

José: ¿Cuánto tiempo lleva trabajando en hospital?

MI2: Desde el 2009.

Son más o menos 16 años, 16, 17 años ya prácticamente.

José: Desde su experiencia clínica, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más utilizados actualmente para tratar infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes en su institución?

MI2: Ok, para tratar infecciones respiratorias por gérmenes multirresistentes, lo que utilizamos son antibióticos de amplio espectro. Con más frecuencia utilizamos carbapenémicos, como el meropenem y el ertapenem.

No disponemos nosotros de imipenem y utilizamos quinolonas, como la levofloxacina, en algunas ocasiones y algunas penicilinas, como la piperacilina-tazobactam.

Básicamente cuando se trata de gérmenes multirresistentes.

José: Muchas gracias. Doctor, ¿se han incorporado terapias adyuvantes no antibióticas con esos antibióticos?

MI2: Sí, bueno, uno puede, digamos, para tratar infecciones respiratorias graves, uno puede empezar en terapias adyuvantes o coadyuvantes, dependiendo, digamos, o dividiéndolas en varias categorías.

Por ejemplo, terapias inhaladas es una forma de terapia adyuvante. En este caso podemos utilizar, y se ha descrito que se pueden utilizar antibióticos adicionales inhalados, como los aminoglucósidos, nosotros aquí lo que más utilizamos es amikacina, pero para ciertas infecciones, verdad, como lo dice el tema, para gérmenes resistentes.

Y también dentro de las terapias inhaladas podemos utilizar beta-dos agonistas, como el salbutamol, en caso de que exista evidencia de que hay obstrucción de vías respiratorias o que el paciente ya sea un neumópata de base conocido.

José: Ahí me respondió como las otras dos preguntas, porque las otras eran, como, ¿cuáles terapias adyuvantes no antibióticas han incorporado tratamientos y en qué situaciones o con qué propósitos se utilizan?

MI2: Ok este, bueno, como se lo dije, entonces, uno de los enfoques de terapias no adyuvantes sería ese, verdad, terapia inhalada, otro de los enfoques es control de la respuesta inflamatoria, verdad, en este caso nosotros utilizamos esteroides, pero los esteroides se utilizan para pacientes que tienen neumonía adquirida en la comunidad o neumonía asociada a la ventilación grave.

No para todos los pacientes, solamente para pacientes en esa condición.

José: Ok, muchas gracias. Doc, ¿y cómo valora la evidencia científica disponible sobre el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves?

MI2: Ok, depende, como le digo, del tipo de terapia que usted esté enfocado.

Entonces, para las terapias inhaladas, por ejemplo, sí hay evidencia clara, digamos, para antibiótico coadyuvante inhalado, como los aminoglicosidos, que mejoran mucho el resultado, verdad, aunque no tienen tanta evidencia en disminución de mortalidad, sí tienen evidencia en mejorar la resolución del caso. Por otro lado, los esteroides en neumonías graves, verdad, en neumonías adquiridas en la comunidad o asociadas al ventilador grave, sí tienen varios estudios controlados, aleatorizados, que demuestran el beneficio de la utilización, pero en neumonía bacteriana, en neumonía viral, no.

José: Muchas gracias, Doc.

¿En su hospital existen protocolos, guías o mecanismos de validación que regulen el uso de esas terapias?

MI2: Pues, no, digamos, nosotros nos basamos básicamente en las recomendaciones de estudios de sociedades internacionales, pero como que existe un protocolo formal, no tenemos, por lo menos en el hospital, sabemos que podemos hacer uso de estas herramientas, pero no es que tengamos, contemos con un protocolo formal que diga, en tales casos haga esto y esto y esto, no lo tenemos, verdad o no tenemos tampoco herramientas de registro, de seguimiento para llevar a cabo, digamos, una valoración prospectiva de la utilización de estas terapias.

José: Ok, en comparación con países desarrollados, ¿hay diferencia entre Costa Rica en cuanto a las terapias utilizadas?

MI2: Sí, claro, obviamente en países del primer mundo donde hay mayor disponibilidad de otros tipos de fármacos, pues nosotros no contamos con ese arsenal completo, verdad, por supuesto que sí existe una diferencia, existe más recursos con capacidad para monitorizar ampliamente las respuestas a estas terapias, que tal vez a nosotros se nos dificulta porque tenemos más limitación de personal y de recursos como tal.

José: ¿Esos serían los factores que usted considera que explican la diferencia en adopción o efectividad de estas terapias?

MI2: Bueno, como le digo, la ausencia de protocolos formales, la menor disponibilidad de recursos, tanto de personal como farmacológico, pues hace que no se puedan aplicar estas terapias ni tampoco medir la capacidad o la eficacia que tengan en resultados en procesos infecciosos respiratorios. por ejemplo, otra forma de terapia coadyuvante para infecciones respiratorias es el ajuste o el monitoreo de los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos de las terapias antibióticas, una medida efectiva es, por ejemplo, administrar antibióticos en forma de infusión continua, que eso garantiza mejorar las concentraciones inhibitorias de estos fármacos, pero no lo hacemos nosotros en ninguno de nuestros centros, en casi ningún caso, verdad, porque no contamos con la posibilidad de aplicarlo.

José: ¿Y qué terapias adyuvantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en hospitales costarricenses?

MI2: Ok, entonces, terapias no antibióticas pueden incluir, entonces, como le dije, control o monitoreo de farmacocinética y farmacodinámica, infusiones continuas de antibióticos, mediciones de las concentraciones de antibióticos que no se aplican para todos, digamos, por ejemplo, la cancomicina sí claramente, pero no todos se monitorizan.

Después, control de foco, verdad, es otra terapia que no es antibiótica, que es adyuvante, por ejemplo, drenaje de colecciones, broncoscopia, que, digamos, en los centros un poquito más grandes sí se realiza con alguna frecuencia, pero no en todos, verdad y muchos pacientes se beneficiarían de esa forma de control de foco. Inmunoterapia no tenemos. Nosotros no contamos ahorita con posibilidad de alguna forma de fármacos inmunomoduladores para controlar respuesta inflamatoria.

Y lo de los bacteriófagos tampoco los aplicamos, verdad, igual eso, digamos, la evidencia es muy escasa en este momento como para hacerlo de seguimiento.

José: Doc, y una última pregunta.

Desde su experiencia clínica, ¿qué aspectos institucionales, profesionales o regulatorios consideran que deben fortalecerse para garantizar que el uso de terapias adyuvantes no antibióticas se implementen de manera segura, efectiva en el entorno hospitalario?

MI2: Bueno, lo que dijimos antes, verdad, se podría conjuntar un grupo de trabajo que elabore un protocolo que diga para las indicaciones claras de ciertas formas de terapia para infecciones respiratorias graves, para que se establezca ese protocolo que aunque existe en la literatura y está descrito claramente pues no es de implementación usual en nuestros centros médicos.

Entonces yo creo que con la elaboración de un protocolo formal, por ejemplo aquí en nuestro centro, en el Hospital de la Alajuela, este, pues mucha gente a partir de eso empezaría a considerar la posibilidad de tomar estas medidas como parte del tratamiento de las infecciones respiratorias graves verdad.

José: Bueno, hasta aquí llegaríamos con la entrevista. Más bien, muchas gracias por su tiempo, se lo agradezco.

MI2: Con mucho gusto.

José: Hasta luego.

Dr MI3 (Internista-Neumología)

José: Hola doctor, ¿cómo está?

MI3: Buenas, ¿qué tal? Buen día.

José: Buen día. Doctor, bueno, mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves.

Yo estoy haciendo el trabajo final de grabación de tesis.

Entonces, es para ver si lo puedo realizar en la entrevista y grabar la entrevista.

MI3: Claro que sí.

José: ¿Cuál es su nombre, doctor?

MI3: MI3.

José: ¿Hace cuánto tiempo se incorporó al Colegio de Médicos?

MI3: Ah, bueno, tengo 15 años. Especialista tengo 2 años.

José: ¿Cuánto tiempo tiene de trabajar en el hospital?

MI3: En el hospital ya serían 8 años.

José: 8 años.

Bueno, ya vamos a empezar con las preguntas de la entrevista en sí.

Desde su experiencia clínica, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más utilizados actualmente para tratar infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes en su institución?

MI3: Bueno, aquí realmente en cuanto a la parte multirresistente, lo que tenemos son los carbapenémicos o las quinolonas. Evidentemente, la primera línea de tratamiento que tenemos nosotros son los beta-lactámicos, verdad, este cefalosporinas de tercera generación, usualmente asociado a macrólidos y en algunos contextos también la penicilina. Pero ya cuando tenemos sospecha de multidrogoresistencia, pues escalamos a carbapenémicos o quinolonas.

José: ¿Se han incorporado terapias adyuvantes no antibióticas junto con los antibióticos?

MI3: No, no, no. Realmente lo que tenemos propiamente, digamos en el manejo de neumonías complicadas, graves, verdad, pacientes en shock o pacientes ventilados, como ahorita sospecha de neumonía que sea extrahospitalaria, lo que utilizamos son los esteroides, verdad, en primera línea, los esteroides hablan más de dexametasona por su efecto glucocorticoide y la hidrocortisona, verdad, pero eso es lo que utilizamos usualmente. En algunos contextos utilizamos n-acetilcisteína para movilización de flemas, verdad, de moco, pero como otro tipo de terapias, realmente no tenemos.

José: ¿Y en qué situaciones clínicas o con qué propósitos se utilizan?

MI3: Sí, como le digo, realmente lo utilizamos en contextos de neumonía grave, verdad, usualmente el paciente hospitalizado siempre es de moderado a severo, pero paciente en estado de shock, paciente que requiere un dispositivo de oxígeno suplementario, paciente inestable, pues utilizamos otro tipo de terapias adicionales a la cobertura antibiótica.

José: Ok ¿Cómo valora la ciencia científica disponible sobre el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves?

MI3: Veán, realmente como lo dice la literatura y los autores norteamericanos, si algo tiene un estudio 50 años y no han concluido que realmente beneficie o no, es porque realmente son muy pocos los beneficios que tenemos en ese tratamiento.

Entonces todavía se sigue en debate y algunas líneas lo utilizan, otras no, y realmente no hay estudios gruesos que nos indiquen que tienen beneficio.

José: ¿En su hospital existen protocolos, guías o mecanismos de validación que regulen el uso de estas terapias?

MI3: No, no hay ningún protocolo.

José: ¿En comparación con países desarrollados, hay diferencias entre Costa Rica en cuanto a terapias utilizadas?

MI3: Podría decirse que sí, sí, sí, creo que sí, realmente sí, pero eso también depende mucho de la microbiología, de la epidemiología, de los factores que tenemos también ambientales y también en su comercio.

Aquí en la institución, creo que en Costa Rica, prevalece mucho la infección por staphylococcus aureus realmente, yo creo pues que está generando bastante resistencia, entonces las líneas de tratamiento son diferentes a las que tenemos en otros contextos. Ahorita pues también lo que ha venido con la epidemia de influenza y con los datos sobre infección también nos indican, y nos encaminan a utilizar otro tipo de terapias más encaminada a eso.

José: ¿Qué factores, entre Costa Rica y los países, considera que explican las diferencias en adopción o efectividad de estas terapias?

MI3: Qué difícil, realmente yo creo que aquí en el contexto, el acceso que tenemos a la población, al sistema de salud, es uno de los pilares que tenemos en cuanto a la línea de tratamiento, la cobertura tan amplia, toda la población verdad, y en otras poblaciones también, yo creo que lo que nos falta aquí en nuestro país son los estudios validados. Nos falta investigar más, nos falta hacer protocolos, nos falta investigación, verdad y seguir lineamientos para determinar qué guías son aplicables a nuestro contexto.

José: Desde su perspectiva, ¿qué terapias ayudantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en hospitales costarricenses?

MI3: Las últimas líneas y los últimos estudios nos hablan mucho de evitar lo que son guías y encaminarlos a la medicina individualizada.

Entonces yo creo que las líneas de tratamiento en un futuro van a ir más encaminadas a lo que son las citoquinas, el perfil inflamatorio de los pacientes, y ver qué tipo de pacientes son hiperinflamatorios y otros son hipoinflamatorios, y ver en qué contexto podemos, uno, utilizar esteroides, en qué contexto podemos utilizar inmunoglobulinas, en qué contexto otros pacientes se benefician de un tipo de terapia más inmunosupresora, verdad, entonces lo que nos falta realmente es investigación.

José: Muchas gracias. Doc y por último, desde su experiencia clínica, ¿qué aspectos institucionales, profesionales o regulatorios consideran que deben fortalecerse para garantizar que el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados se implementen de manera segura y efectiva en el entorno hospitalario?

MI3: Realmente lo más simple es lo que ha evidenciado mejor respuesta al tratamiento.

O sea, eso quiere decir medidas de aislamiento, protección, lavado de manos, prevención cuando tenemos un paciente positivo, la movilización en prono en pacientes que están con distrés respiratorio, todo ese tipo de medidas, el lavado de manos, lo que es la higiene bucal, todo ese tipo de medidas y protocolizarlas es realmente lo que ha evidenciado a lo largo de la historia en diferentes países que tiene mayor beneficio., entonces la institución y nosotros como médicos tenemos que ser partícipes de procurar estas medidas en cada uno de los cubículos y hospitales centrales.

José: Ok, doctor.

Entonces hasta aquí llegaríamos con la entrevista. Más bien, muchas gracias.

MI3: Muy amable, gracias.

José: Hasta luego Doc.

Dr. MI4 (Internista)

José: Buenas doctor, ¿Cómo está?

MI4: Hola, saludos, mucho gusto

José: Doctor, mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves, yo estoy haciendo el trabajo final de graduación entonces era para ver si le podía hacer una entrevista y aparte de eso ver si me deja grabar la conversación

MI4: Está bien, no hay ningún problema, con mucho gusto

José: Muchas gracias, ¿cuál es su nombre doctor?

MI4: MI4

José: ¿Hace cuánto tiempo se incorpora al colegio de médicos?

MI4: Como médico general en el 2010 Y como médico internista en el 2015

José: ¿Cuánto tiempo tiene de trabajar en el hospital?

MI4: Desde el 2011

José: Desde su experiencia en la clínica ¿Cuáles son los esquemas terapéuticos más utilizados actualmente Para tratar infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes en su institución?

MI4: Si es de forma empírica, osea sin germen identificado, se cubren cocos gram positivos, bacilos gram negativos entonces usualmente es Vancomicina, Piperaciclina-tazobactam, Vancomicina-Ertapenem o Vancomicina- Meropenem, depende si se sospecha la presencia de pseudomona o no, si es ya con germen documentado si es contra staph, pues vancomicina y si es contra gram negativos si no es una pseudomona, pues Ertapenem y si es una pseudomona o algún otro germen multirresistente, meropenem.

José: Muchas gracias ¿Se han incorporado terapias adyuvantes no antibióticas En conjunto con los antibióticos?

MI4: En el caso anterior de infecciones hospitalarias por ejemplo de multirresistentes, no.

José: ¿Cuáles terapias adyuvantes? No, entonces vamos a ver con estas preguntitas, bueno, ¿Cómo valora usted la evidencia científica disponible sobre el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves?

MI4: Me parece muy importante, verdad probablemente la actividad de los mucolíticos los broncodilatadores, la terapia física por parte de los terapeutas respiratorios, todo eso va a ayudar a indirectamente, aunque no son antibióticos, pues a mejorar y ayudar a resolver el proceso infeccioso respiratorio

José: ¿Y esas terapias que acaba de mencionar se han incorporado?

MI4: Si, claro que si el uso de nebulizaciones bueno, existen las nebulizaciones con Amikacina pero me estás preguntando por no antibióticas, nebulizaciones con Atrovent, nebulizaciones con Salbutamol, nebulizaciones con esteroide inhalado depende del paciente, verdad por supuesto, el uso de N-acetilcisteína, la fisioterapia con chaleco percutor por parte de los compañeros de terapia respiratoria la espirometría incentiva, la acapella son dispositivos que se usan y que se han usado

José: ¿Y en qué situaciones clínicas o con qué propósitos se utilizan?

MI4: Mejorar la mecánica respiratoria, disminuir tiempo de ventilación mecánica, evitar caer en ventilación mecánica, evitar el deterioro de la función muscular respiratoria o sea, tanto el diafragma como los músculos de la respiración para evitar mayor debilidad, mayor días, mayor días de ventilación mecánica

José: ¿En su hospital existen protocolos, guías o mecanismos de validación que regulen el uso de estas terapias?

MI4: No, sinceramente no

José: ¿En comparación con países desarrollados, hay diferencia entre Costa Rica en cuanto a terapias utilizadas?

MI4: Probablemente sí o sea, en otros países el paciente con una infección respiratoria grave por gérmenes multirresistentes este ventilado o no este ventilado es manejado por un equipo multidisciplinario, un médico, verdad, usualmente internista, cuidados intensivos o neumólogo, un infectólogo que supervisa las terapias y la evolución del caso, terapistas respiratorios, terapistas físicos, en fin, radiólogos que interpretan los TAC que se hacen de control en fin, probablemente sí ellos tengan un poco más de ventajas en estos temas que nosotros

José: ¿Qué factores consideran que expliquen las diferencias en la adopción o efectividad de estas terapias?

MI4: Bueno, vamos a ver el tiempo de inicio, creo que es muy importante, verdad, no es lo mismo agarrar ya un paciente que está con un distrés respiratorio en ventilación mecánica en el día siete de evolución, que agarrar un paciente que está en insuficiencia respiratoria tal vez con una cánula de alto flujo o que apenas se va a someter a ventilación mecánica entonces,

tiempo de inicio es algo muy importante, cumplimiento de las indicaciones es algo muy importante, a veces, muy bonito, en el papel se indican pero a la hora de cumplirlas no se cumplen el tiempo necesario, por los días necesarios entonces, esos pequeños detalles pueden marcar diferencia entre qué tan efectivas o qué tan ineficientes puedan ser estas terapias.

José: Y compararlo, digamos, a Costa Rica con el país desarrollado ¿Qué factores explican cómo esa diferencia en adopción o efectividad, digamos, de las terapias?

MI4: Me imagino que, obviamente, cantidad de personal o sea, a veces, depende del contexto clínico donde estemos, unidad de cuidado intermedio, salón, cuidado intensivo, habrán limitaciones de personal, cubrir los tres turnos del día, cantidad de horas que se puedan dar para rehabilitación cardiopulmonar y rehabilitación física, probablemente, la tecnología con la que ellos cuentan, la monitorización invasiva de los pacientes, la cantidad de personal, el recurso de medicamentos también probablemente pueda influenciar en que haya diferencias con respecto a nuestra realidad

José: ¿Desde su perspectiva, qué terapias ayudantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en hospitales costarricenses?

MI4: Dependiendo del contexto, algo que no tenemos nebulización con corticoides, sobre todo, en pacientes asmáticos que estén muy inflamados, estatus asmático o pacientes con exacerbación de EPOC severa, pues, un programa de uso de anestetilcisteína.

Dr. Anónimo: Perdona que te interrumpa quédate sentado, acá en esa oficina donde está aquella muchacha de pelo largo, hay unas banquitas ahí, yo le voy a decir a la Dra. Marchena que te busque ahí

José: Doc, muchas gracias

MI4: No, tranquilo, jefe

Y también programas de rehabilitación cardiopulmonar por parte de terapeutas respiratorios y física por parte de fisiátras.

José: Ok ¿Desde su experiencia clínica, qué aspectos institucionales profesionales o regulatorios considera que deben fortalecerse para garantizar que el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados se implementen de manera segura, efectiva en el entorno hospitalario?

MI4: Ok, protocolos de inicio, o sea que, no sea que un médico sí lo indique y otro no lo indique sino que protocolos de manejo una vez que un paciente con infección respiratoria hospitalaria grave, por ejemplo por gérmenes multirresistentes caiga en una unidad de cuidado intermedio, cuidado intensivo o salón, ya esté protocolizado el inicio de estas terapias, nebulizaciones cuando sea necesario, mucolíticos cuando sea necesario, terapia física de rehabilitación cardiopulmonar lo más pronto posible, terapia física en general para lograr el destete de la ventilación mecánica invasiva por lo más rápido posible y que sea algo como ya normado que no sea que se aplique a unos pacientes sí a unos pacientes no sino que a todo paciente que caiga en esta canasta de proceso respiratorio grave de origen nosocomial por gérmenes multirresistentes sea parte del tratamiento médico de rehabilitación que tenga el paciente.

José: Ok doc, muchas gracias Doc, nada más una para aclarar acá, en la segunda pregunta que ¿se han incorporado terapias adyuvantes no antibióticas con antibióticas?

¿Esa respuesta es sí?

MI4: Sí, la respuesta es sí, perdón

José: Si, no se preocupe, más bien muchas gracias

MI4: Bueno, no mucho gusto

José: Doc muchas gracias, hasta aquí llegaríamos con la entrevista, gracias por su tiempo más bien.

MI4: Para servirle mucho gusto.

José: Hasta luego

MI4: Bueno, pura vida

Dr MI5 (Internista)

José: Hola doctor, ¿cómo está?

MI5: Bien, y usted?

José: Bien, gracias doctor. Doc, yo soy, bueno, mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves, yo estoy realizando el trabajo final de graduación, entonces para ver si lo puedo hacer en la entrevista y a ver si me deja también grabar la conversación.

MI5: Está bien, de acuerdo.

José: Gracias. Doc, ¿cuál es su nombre?

MI5: MI5.

José: ¿Hace cuánto tiempo se incorporó al Colegio de Médicos de Costa Rica?

MI5: ¿Cómo especialista o cómo general?

José: Ambas.

MI5: General desde el 2007. Como especialista desde el 2012.

José: ¿Y hace cuánto tiempo trabaja en hospital?

MI5: En hospital desde el 2007.

José: Ok, muchas gracias. Doc, desde su experiencia clínica, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más utilizados actualmente para tratar infecciones respiratorias hospitalarias multiresistentes en su institución?

MI5: Vancomicina y Piperaciclina Tazobactam, eso depende de la flora de cada hospital.

José: Gracias. ¿Se han incorporado terapias ayudantes no antibióticas junto con los antibióticos?

MI5: No mucho.

José: ¿Cuáles terapias ayudantes no antibióticas ha visto o incorporado tratamientos?

MI5: Bueno, adyuvantes sí tal vez, en infecciones respiratorias graves adquiridas en la comunidad, a veces en los esteroides, es lo último que hay evidencia, básicamente en ventilados, lo que son aspiraciones supraglóticas, pero eso realmente aquí no se hace.

José: ¿En qué situaciones clínicas o con qué propósitos se utilizan?

MI5: Los esteroides usualmente es cuando es un perfil de neumonía muy inflamatoria verdad. Usualmente se ha visto que disminuye la, si un poco de mortalidad, y disminuye que el paciente llegue a requerir soporte ventilatorio avanzado.

Y lo que son terapias de aspiraciones supraglóticas, eso se hace más en pacientes ventilados, para evitar la colocación digamos de flora bacteriana hacia la vía aérea inferior.

José: ¿Cómo valora la evidencia científica disponible sobre el uso de terapias ayudantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves?

MI5: Y por ahora la evidencia es moderada, realmente no es muy fuerte verdad.

José: Muchas gracias ¿En su hospital existen protocolos, guías o mecanismos de validación que regulen el uso de estas terapias?

MI5: No.

José: ¿En comparación con países desarrollados, hay diferencias entre Costa Rica en cuanto a estas terapias?

MI5: Bueno, directamente no sé, verdad. Bueno, lo que uno lee es que sí se utilizan frecuentemente, sobre todo cuando están protocolizadas, verdad. Aquí en Costa Rica no hay mucha experiencia, en los hospitales no hay protocolos sobre el uso de terapias adyuvantes.

José: Ok, gracias. ¿Qué factores considera que explican las diferencias en adopción o efectividad de estas terapias?

MI5: Básicamente es que no se hacen protocolos.

José: Gracias. Desde su perspectiva, ¿qué terapias adyuvantes no antibióticas podrían implementarse racionalmente en hospitales costarricenses?

MI5: Sí, por ahora con las limitaciones de recursos, básicamente lo que si es fácil implementar son los esteroides en neumonías adquiridas en las comunidad graves. Eso es muy fácil, verdad. Básicamente es definir los criterios y que se inician cuando el paciente los cumple, verdad. Lo demás ya es muy difícil porque se ocupa de suministros específicos que la caja no se tiene.

José: Muchas gracias. Desde su experiencia clínica, ¿qué aspectos institucionales, profesionales o regulatorios consideran que deben fortalecerse para garantizar que el uso de

terapias ayudantes no antibióticas en esquemas combinados se implementen de manera segura, efectiva en el entorno hospitalario?

MI5: Como lo expliqué antes, la de los esteroides que es como la que tengo más conocimiento es básicamente hacer protocolos porque el medicamento está disponible en cualquier centro de la caja. Y nosotros sí que pidan los suministros en las compras anuales, básicamente es voluntad verdad.

José: Doc hasta aquí llegaríamos con la entrevista, más bien muchas gracias.

Hasta luego Doc.

MI5: Hasta luego

Dra MI6 (Internista)

José: Hola doctora, ¿cómo estás?

MI6: Bien, ¿y tú?

José: Bien, gracias a Dios, me alegro. Doctora, mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves, yo soy estudiante de farmacia y estoy realizando mi trabajo final de graduación. Entonces era para ver si me daba chance de hacer una entrevista y también de grabar la conversación.

MI6: Sí, de acuerdo.

José: Muchas gracias. Doctora, ¿cuál es su nombre?

MI6: MI6.

José: Mucho gusto, doctora. ¿Hace cuánto se incorporó al Colegio de Médicos de Costa Rica?

MI6: Como internista, como médico general.

José: Ambas

MI6: Bueno, como médico general en el 2015 y como internista en el 2025, sí.

No, perdón, en el 2024.

José: ¿Cuánto tiempo tiene trabajar en hospital?

MI6: Tengo un año y durante toda la residencia fueron cinco años.

José: Está bien, muchas gracias.

Doctora, ya voy a empezar con las preguntas, así es el tema. Desde su experiencia clínica, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más utilizados actualmente para tratar infecciones respiratorias y hospitalarias multirresistentes en su institución?

MI6: Principalmente Ceftazidime es la primera línea. Si no, Piperaciclina tazobactam.

Esas son como las dos líneas que se utilizaban al inicio. Ya cuando se piensa que es más complejo, por otros términos, Vancomicina, en asociación a la misma Ceftazidime o a Cefotaxime o también Meropenem, si fuese el caso.

José: ¿Se han incorporado terapias ayudantes no antibióticas junto con los antibióticos?

MI6: Pues en realidad han sido pocos los medicamentos, digamos, coadyuvantes que puedan haber con eso. Lo que sí hay mucho es el tema de terapias respiratorias. Eso sí, hay muchas terapias que nos ayudan en conjunto con los terapeutas respiratorios, más que todo mecánicas.

José: ¿Cuáles terapias adyuvantes no antibióticas ha visto o incorporado tratamientos?

MI6: Pues en realidad han sido pocas. Digamos, pueden ser uso de esteroides, también hay algunos medicamentos sumamente restringidos que se pueden utilizar como coadyuvantes, como el ácido clavulánico, pero no están tan disponibles.

José: ¿En qué situaciones clínicas o con qué propósitos se utilizan?

MI6: Casi siempre cuando ya todas las demás líneas han fallado.

José: ¿Cómo valora la evidencia científica disponible sobre el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves?

MI6: Creo que es poco, no hay tanta evidencia sólida.

José: ¿En su hospital existen protocolos, guías o mecanismos de validación que regulen el uso de estas terapias?

MI6: No.

José: Ok ¿En comparación con países desarrollados, hay diferencias entre Costa Rica y esos países desarrollados en cuanto a terapias utilizadas?

MI6: Sí, me parece que más que todo es la accesibilidad.

José: ¿Qué factores considera que explican las diferencias en la adopción o efectividad de estas terapias?

MI6: Creo que económico es el número uno.

José: Desde su perspectiva, ¿qué terapias adyuvantes no antibióticas podrían implementarse irracionalmente en hospitales costarricenses?

MI6: Pues yo pensaría que el acceso y el uso a estas terapias combinadas que vienen con coadyuvantes no antibióticos para mejorar el tema del tratamiento como tal.

José: Desde su experiencia clínica, ¿qué aspectos institucionales, profesionales o regulatorios consideran que deben fortalecerse para garantizar el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en esquemas combinados que implementen de manera efectiva, segura en el entorno hospitalario?

MI6: Bueno, creo que primero se hace falta una guía.

Y segundo, falta muchísima investigación para poder saber exactamente la sensibilidad de los gérmenes que tenemos, porque todo lo basamos en otros centros, inclusive en otros países, ni siquiera aquí en Costa Rica. Lo que es el tema de la investigación es algo sumamente limitado, entonces realmente todas las guías siempre dicen que deberíamos enfocarnos en la sensibilidad de nuestra región, pero eso no existe, verdad, porque no tenemos estudios al respecto.

José: Está bien doctora, muchas gracias.

Hasta aquí llegaremos con las preguntas, no sé si le gustaría contar algo más.

MI6: No, más bien muchísimas gracias.

José: Muchas gracias a usted, hasta luego.

MI6: Hasta luego.

Entrevista a MI7

José: Buenas tardes doctora.

MI7: Buenas tardes.

José: Mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves, yo soy estudiante de farmacia, estoy cursando ya el último año de la carrera, soy estudiante de la Universidad Internacional de las Américas, entonces era para ver si usted me daba permiso de grabar para hacer una entrevista.

MI7: Sí, claro.

José: Muchas gracias. ¿Cuál es su nombre doctora?

MI7: MI7.

José: Mucho gusto doctora. ¿Hace cuánto se incorporó al colegio de médicos?

MI7: En medicina general desde el 2020 y la incorporación como médico internista corresponde a mitad de año de este año.

José: ¿Y cuánto tiempo tiene de trabajar en el hospital? En el hospital ya tengo seis años.

Muchas gracias doctora. Doctora voy a empezar a hacer las preguntas. Bueno, desde su experiencia clínica, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más utilizados actualmente para tratar infecciones respiratorias hospitalarias multiresistentes en su institución?

MI7: En realidad esto se tiene que basar siempre en el antibiograma para utilizar antibióticos siempre guiados, no utilizar antibióticos así precisamente para controlar mejor toda infección que sea resistente.

Entonces basado en los paneles respiratorios, así se debería de elegir la terapia. Entonces no podemos decir cuál es más frecuente que otro, siempre debería de ser guiado por antibiograma o el panel respiratorio.

José: Está bien, muchas gracias. Doctora, ¿se han incorporado terapias ayudantes no antibióticas junto con los antibióticos?

MI7: Terapias no ayudantes podemos definirlo como otras medidas que utilizamos para tal vez disminuir la estancia del paciente o mejorar la condición clínica. Aquí podríamos hablar de lo importante que sería el adecuado control metabólico de los pacientes, principalmente por ejemplo en pacientes diabéticos que deberíamos de tener un control adecuado porque la hiperglicemia nos va a aumentar este proceso infeccioso, lo va a exacerbar.

Además del buen control de la diabetes, manejar adecuadamente lo que es la insuficiencia renal, la anemia, porque esto si se maneja adecuadamente mejora la respuesta inmune de los pacientes. A los pacientes también debemos, según sea el caso, de verificar sus esquemas de vacunación, de influenza, de neumococos, suplementarlos de ser necesario también cuando tienen déficit de vitamina D o de hierro. Todo esto debería de ser medido para darle un manejo más integral a la infección respiratoria.

Además de eso, se debería de valorar el uso de fisioterapia respiratoria, eso es una terapia que ayuda bastante para disminuir la estancia hospitalaria en los pacientes, favorece el aclaramiento de secreciones, disminuye también la carga bacteriana y muy importante también el manejo racional de los antibióticos para no crear infecciones aún más resistentes y principalmente en la parte respiratoria nos ayudamos también de fármacos como el uso de esquemas de esteroides basado en la gravedad del cuadro clínico de los pacientes.

José: Gracias, ahí casi que me contestó las dos porque la otra pregunta era ¿cuáles terapias ayudantes no antibióticas ha visto incorporado tratamientos?

MI7: De todas esas que te dije, todas las ponemos en práctica y siempre tratamos como de revisar por así decirte una lista de que estemos haciendo todo con los pacientes para manejarlos de una forma integral y no estar dejando ningún enfoque terapéutico por fuera.

José: Gracias y ¿En qué situaciones clínicas o con qué propósito se utilizan?

MI7: En toda infección respiratoria deberíamos de revisar por ejemplo lo que te dije inicialmente del adecuado control de las comorbilidades del paciente, los esquemas de vacunación para así disminuir la estancia hospitalaria o ayudar a disminuir la gravedad del cuadro.

Los esteroides siempre se debe valorar la condición clínica que el paciente tenga porque no en todos los escenarios están indicados, se usan principalmente ya en infecciones respiratorias bastante graves y su idea es esa disminuir la estancia hospitalaria y que la gravedad del cuadro clínico vaya disminuyendo un poco más rápido.

José: Gracias. Doctora y ¿Cómo valora la evidencia científica disponible sobre el uso de terapias ayudantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves?

MI7: Puede ser que no haya mucha terapia o mucha evidencia disponible, mucha se generaliza de otras, de otro tipo de infecciones respiratorias, principalmente para lo que son infecciones respiratorias graves. No he leído que haya tanta evidencia o literatura disponible específicamente para infección respiratoria grave en infección bacteriana resistente.

José: En su hospital, doctora, ¿Existen protocolos, guías o mecanismos de validación que regulen el uso de estas terapias y cómo se aplican en la práctica?.

MI7: No, en el centro donde trabajo no hay ningún protocolo que da criterio del médico tratante y revisando punto por punto y qué modificaciones puede hacer él en el tratamiento ya instaurado, pero un protocolo no hay.

José: Doctora muchas gracias. ¿En comparación con países desarrollados, ¿hay diferencia entre Costa Rica y países desarrollados en cuanto a terapias utilizadas?

MI7: Tal vez no en cuanto a terapias utilizadas, pero tal vez en la disponibilidad de las mías.

Porque, por ejemplo, para la parte de fisioterapia respiratoria estamos dependientes de que exista un terapeuta respiratorio que nos pueda ayudar, que valore el caso, que trabaje día a día con el paciente, que lo instruya para hacer los ejercicios. Entonces, muchas cosas dependen de la disponibilidad del centro en el que se encuentre. Sin embargo, lo que es vacunación, adecuado control de comorbilidades, suplementación de vitamina D, corrección de otros factores de riesgo, eso sí se encuentra disponible ampliamente a nivel nacional.

José: ¿Qué factores, digamos, considera que explican diferencias en adopción o efectividad de esas terapias?

MI7: La adherencia de los pacientes también puede marcar una gran diferencia. Por ejemplo, uno no puede obligar al paciente a realizar ciertos ejercicios. Uno, como médico, da las recomendaciones, también quedan en el paciente si seguirlas o no.

Entonces, eso creo que es un factor importante que pueda jugar en la efectividad. Y muchas de estas infecciones, cuando ya son más graves, ya si ameritan hospitalización. Entonces, ahí estaríamos ante un panorama más controlado donde sí podríamos medir qué tan apegado está siendo el paciente.

José: Doctora, gracias. ¿Y desde su perspectiva, doctora, qué terapias ayudantes no antibióticas se podrían implementar racionalmente en los hospitales estadounidenses?

MI7: Me parece que algo vital es capacitar a los médicos en el uso adecuado de los antibióticos, así como su uso racional, y el poder discernir en qué escenarios se debe de utilizar la terapia coadyuvante con esteroides, porque muchas veces se utiliza indiscriminadamente, y así como tiene un impacto positivo, podría tener un impacto negativo en los pacientes. Entonces, esto haría mucho la diferencia, capacitar al personal en el uso adecuado de estos dos tipos de fármacos.

José: Desde su experiencia clínica, doctora, ¿qué aspectos institucionales, profesionales o regulatorios consideran que deben fortalecerse para garantizar que el uso de terapias

ayudantes no antibióticas en esquemas combinados se implementen de manera segura, efectiva en el centro hospitalario?

MI7: Podría hacer protocolos, protocolizar esto, para que todos, capacitar al personal para que ellos tengan acceso y puedan indicar estas medidas con bastante seguridad, porque muchas de estas son bastante accesibles, sin embargo, si uno no las tiene presentes, no las va a indicar y pueden beneficiar mucho al paciente y cambiar la respuesta que está teniendo la infección en ese momento.

José: Está bien, doctora, muchas gracias. Hasta aquí, digamos, quedarían mis preguntas.

No sé si le gustaría acotar algo más.

MI7: Yo creo que así, estamos bien.

José: Está bien, doctora, más bien, muchas gracias.

MI7: No, con muchísimo gusto.

José: Hasta luego, doctora.

MI7 Hasta luego.

Dr MI8 (Internista)

José: Hola, doctor, ¿cómo está?

MI8: Bien, hola, ¿cómo está? Buenas noches.

José: Bien gracias a Dios, me alegro, doc. Doc, vea, bueno, mi nombre es José Eduardo Calvo Chaves, yo estoy ya con el trabajo final de grabación, entonces es para ver si le puedo hacer una entrevista y de paso también grabar la entrevista.

MI8: Claro, con mucho gusto.

José: Muchas gracias. Doc, ¿cuál es tu nombre?

MI8: MI8, yo soy internista, trabajo para el Hospital Metropolitano San José.

José: Ah, ok. ¿Hace cuánto tiempo se incorporó al Colegio de Médicos?

MI8: Eh, como médico fue en el 2003, como médico general y ya como especialista en el dos mil siete, dos mil siete.

José: Ok. Doc, ¿cuánto tiempo tiene trabajar en hospital?

MI8: Bueno, en el Metropolitano tengo más de diez años, pero, digamos, trabajé antes en el San Juan de Dios por casi veinte años.

José: Está bien, doc, muchas gracias. Doc, ya voy a empezar con las preguntas en sí y la entrevista. Desde su experiencia clínica, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos más utilizados actualmente para tratar infecciones respiratorias hospitalarias multirresistentes en su institución?

MI8: Ok, las multirresistentes, principalmente, bueno, acudimos mucho a carbapenémicos, verdad, entonces, como en respiratorias y también a Linezolid como una opción para sobre todo cuando hay Staphylococcus. Casi siempre ahora que hay, digamos, paneles moleculares, entonces casi siempre tenemos aislamiento de cuál es el germen que tenemos multirresistente, verdad.

Entonces, no solo tenemos el tema de la bacteria propiamente dicha, sino inclusive el gen de resistencia, porque los paneles moleculares ya muestran genes de resistencia. Entonces, usamos mucho el panel molecular como apoyo, entonces se hace una terapia más dirigida, pero primordialmente diría yo que carbapenémicos en el lado de gran negativos y Linezolid en el lado de gran positivos.

José: Ok, doc, muchas gracias. Doc, ¿se han incorporado terapias adyuvantes no antibióticas junto con los antibióticos?

MI8: En algunos casos sí, no es la, digamos, la tónica, pero sí, sí se han incorporado lógicamente ahí desde algunos tipos de nebulizaciones específicas hasta terapias respiratorias puntuales para todo lo que es rehabilitación pulmonar para aclarar flemas y para fluidificarlas. También terapia, digamos, mucolítica en el caso, por ejemplo, de n-acetilcisteína u otros, entonces, sí se usan algunas otras terapéuticas fuera de los antibióticos que coadyuvan lógicamente al manejo de la infección.

José: A ver, ahí responde un poquito la pregunta que seguía, que era como, ¿cuáles terapias adjuvantes no antibióticas ha visto o incorporado tratamientos? Entonces, eso contesta un poquito también esa pregunta. Y también, ¿en qué situaciones clínicas o con qué propósitos se utilizan?

MI8: Vamos a ver, la situación clínica es muy variable, sobre todo cuando el paciente está teniendo mal manejo de secreciones o tiene broncoobstrucción asociada, llámese porque es un paciente asmático o EPOC, pero entonces ahí usamos cuando hay mal manejo de secreciones muchos mucolíticos, y cuando hay broncoobstrucción en asma o EPOC, broncodilatadores, esteroides. También usamos esteroides en neumonía severa, sobre todo la neumonía que está con algún grado de inestabilidad hemodinámica o que bien ya requiere algún soporte ventilatorio más avanzado, entonces usamos esteroides usualmente hidrocortisona, pero en ese contexto más como basándose en la evidencia existente actual, extrapolándola un poco de la neumonía extrahospitalaria, pero en el contexto de paciente más crítico, lógico que si ya el paciente tiene un shock séptico, pues ahí entra la evidencia del shock séptico, entonces sí se usa también. Y se usan también a veces algunos, digamos, fármacos nebulizados, algunos son antibióticos, verdad, también que como, qué sé yo, aminoglicosidos nebulizados y demás.

José: Ok, Doc, muchas gracias. Doc, ¿y cómo valora la evidencia científica disponible sobre el uso de terapias adyuvantes no antibióticas en infecciones respiratorias graves?

MI8: Es pobre para infecciones respiratorias graves, o sea, digamos, lo que hay es más como recomendación, no hay una evidencia tan sólida, digamos, basada en estudios clínicos.

José: Y en su hospital, ¿existen protocolos, guías, o mecanismos de validación que regulen el uso de estas terapias?

MI8: No, de esas terapias no, de la cobertura antibiótica y la recomendación de terapia antibiótica sí.

José: Ok. Doc, ¿y cómo se aplican, digamos, en la práctica? En este caso serían las antibióticas.

MI8: Sí, básicamente siguiendo el tratamiento empírico que se propone, tanto para, sobre todo estamos hablando de infecciones intrahospitalarias, verdad, según entendí la pregunta., entonces ya hay un protocolo para infecciones nosocomiales, verdad y en este caso respiratorias nosocomiales, entonces sigue la terapia empírica, pero como te decía, en un gran porcentaje logramos obtener alguna muestra que nos permita como dirigirlo. Entonces ahí uno se sale de la guía y se va más a una terapia dirigida por patógeno o bien si se logra obtener sensibilidad antibiótica por sensibilidad antibiótica.

Aunque eso no lo puede ver uno si no es por cultivo, propiamente dicho que no es tan fácil, es más fácil el tratamiento molecular, pero molecular carece de sensibilidad antibiótica, pero te dice si hay resistencia antibiótica. Entonces eso es lo que usamos usualmente.

José: Pero ¿en cuanto digamos a terapias adyuvantes, no antibióticas?

MI8: No, eso no está protocolizado.

José: Listo, gracias. Doc, en comparación con países desarrollados, ¿hay diferencias entre Costa Rica en cuanto a terapias utilizadas?

MI8: ¿En qué área específicamente? Como en la parte de... ¿Cuál sería como específicamente en el área?

Digamos no, porque digamos si es lo que la parte de dispositivos, de ayuda, etcétera, no sé a qué área específica te estás haciendo alusión.

José: Ok, yo lo estaba enfocando como digamos más en general en cuanto digamos al tema. Un ejemplo tal vez, por ejemplo en las terapias que se utilizan a esos pacientes que están digamos hospitalizados o demás o los equipos también.

MI8: Es que por eso te digo depende porque lo que es antibiótico, terapias propiamente se tienen bastante opción, tal vez no se tienen absolutamente todas las que hay en otros países, pero se cuenta con la gran mayoría, verdad. Inclusive si hasta gérmenes multiresistentes, qué

sé yo, que uno ocupe de ceftazidime avibactam ahí en el país, ¿me explico?, entonces lo mandas a traer.

Entonces eso no es tan problemático, verdad, sí es cierto que no está en todo el arsenal terapéutico antibiótico, pero hay un buen porcentaje. Y en cuanto a dispositivos también hay un buen porcentaje, no están todos, pero hay un buen, por lo menos lo básico para hacerle frente, inclusive yo diría que más que lo básico. Entonces, sí.

José: ¿Y en cuanto a terapias digamos ayudantes no antibióticas, hay diferencias?

MI8: No, no tantas diría yo. Tal vez la parte de terapias ayudantes no antibióticas que sean dispositivos, sí podría haber un poco más de diferencia en cuanto al tipo de dispositivo, pero pero tampoco es tan grande la diferencia porque hay casi que todos los dispositivos que se ocupan.

José: ¿Y qué factores considera que explican, digamos, esas pocas diferencias que hay en la opción o efectividad de estas terapias?

MI8: No creo, no creo que impacten en específicamente en números de mortalidad y evolución, no me parece que impacten de forma tan significativa. Lo que impacta más en evolución son las condiciones comórbidas del paciente, las condiciones bajo las que se presentaron la infección nosocomial.

José: Ok. Doc, desde su perspectiva, ¿qué terapias adyuvantes no antibióticas podría implementarse racionalmente en hospitales costarricenses?

MI8: Este, yo creo que las mismas que estamos hablando, verdad, este, mucolíticos, broncodilatadores, pero es que ya están implementadas. Creo que algunos dispositivos, tal vez, de la parte de terapia respiratoria que no están, se podría básicamente adquirir, verdad.

Pero, por ejemplo, una presión intermitente, como el tipo de la IPV, hay IPV en muchos hospitales, verdad, eso ayuda a movilizar secreciones, disminuir el riesgo de atelectasia y demás, verdad y así con otro montón de dispositivos, verdad.

Desde un CAF hasta dispositivos como, qué sé yo, acapella o no sé, diferentes dispositivos de la parte de terapia respiratoria, de los hospitales ya los tienen, entonces yo creo que no hay tanta diferencia de implementación. Tal vez es un tema de tener disponibilidad de personal, porque en los hospitales privados hay una disponibilidad personal de terapia mucho mayor que en los hospitales públicos.

José: Ok, doc, y me dijo dos, IPV y otro más. Es que yo realmente no los conozco. ¿Eso qué sería?

MI8: Esos son dispositivos de terapia. Básicamente hay varios, este, hay también EzPap, hay también Inspirometría Incentiva.

Hay varios dispositivos de terapia respiratoria que lo que buscan algunos son aumentar los volúmenes respiratorios, otros aumentar la presión al final de la expiración, este, la acapella, movilización de las secreciones, etcétera. El IPV es una, aumenta la insuflación, pero también mejora la movilización de secreciones, entonces hay varias, tiene como varias, varias finalidades.

José: Muchas gracias. Doc, una última pregunta. Desde su experiencia clínica, ¿qué aspectos institucionales, profesionales o regulatorios consideran que deben fortalecerse para garantizar que el uso de terapias ayudantes no antibióticas se implementen de manera segura, efectiva en el entorno hospitalario?

MI8: Este, que básicamente, bueno, como desde el punto de regulatorio, yo creo que ya están, verdad, lo que tal vez es, tal vez, que se mejoren los protocolos o que se establezcan protocolos locales y nacionales sería como útil. Eso me parece que es lo que un regulatorio podría ver más.

Y el, y para que se puedan implementar también de dar, dar espacio a, a, a que se, digamos que se adquieran, porque no todos son fácil, fácil acceso, en diferentes áreas, ya sea privado o público, no siempre se están disponibles en todos los lugares, verdad, entonces tal vez como aumentar o mejorar un poco la disponibilidad de las terapias.

Entonces, por un lado, protocolizar localmente y nacionalmente, y por otro, mejorar la disponibilidad, o sea, la accesibilidad a las terapias.

MI8: ¿Aló?

José: Sí

MI8: ¿Aló?

José: Si, ahí lo escucho.

MI8: ¿Me escuchas? Sí.

José: Sí, sí.

MI8: ¿Me perdiste, no? ¿En algún momento, no?

José: Un momentito, pero según yo, como que...

MI8: ¿Todo se oyó bien?

Es que no sé si...

José: Sí se entendió. Quedamos en, en lo que se está hablando de lo, de lo público, que también, digamos, podría como...

Sí. De los equipos y todo eso, pero yo creo que sí, sí se escuchó bien lo de la idea. Como que se fue un poquitico, como la señal, pero yo creo que sí, se escuchó bien.

Cualquier cosa.

Esas eran las preguntas que yo tenía para, para la entrevista. Entonces, más bien, le agradezco mucho la ayuda.

MI8: No, no, con mucho gusto. Para eso estamos. Que pase buena noche.

José: Igual, buenas noches.