



## **Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela**

**Comisión de Epidemiología**

### **Noticias epidemiológicas N° 28**

**23 de febrero de 2011**



## **Uso racional de antimicrobianos**

Editora invitada

Dra. Heidi Mago

Médico infectólogo

Coordinadora de la Unidad de Extensión de Infectología y del Postgrado de Infectología de la  
Universidad de Carabobo (U.C)

## Índice

|   |    |
|---|----|
| 1. Introducción   | 1  |
| 2. Factores que condicionan el uso inapropiado de antimicrobianos | 5  |
| 3. Consecuencias del uso inapropiado de antimicrobianos           | 7  |
| 4. Estrategias para el uso racional de antibióticos               | 8  |
| 5. Bibliografía   | 15 |

### 1. Introducción

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1928 y su posterior comercialización en la década del 40, los antibióticos han constituido la medida terapéutica con mayor impacto en la reducción de las tasas de mortalidad. A partir de entonces, entre los años 40 y los 70 se produce el descubrimiento de un gran número de sustancias muy eficaces frente a patógenos habituales; es en ese periodo cuando se desarrollan gran parte de los antimicrobianos que actualmente se conocen. Entre los 80 y 90, la intensa investigación de la industria farmacéutica llevó a la aparición de nuevas familias de antibióticos: quinolonas, monoatómicos, carbapenems, oxazolidinonas, etc; por otra parte, gracias a la investigación se ha logrado simplificar tratamientos y mejorar los conocimientos relacionados con farmacocinética y farmacodinamia de los antimicrobianos, reduciendo con diversas estrategias el número de dosis diarias, y optimizando las posibilidades de administración oral. Sin embargo, la cada vez mas frecuente y preocupante emergencia de resistencia bacteriana, incluso a moléculas de reciente aparición, aunado a la rápida aparición de copias y genéricos, ha desestimulado a la industria farmacéutica, a tal punto que en los últimos 10 años son muy pocas las nuevas moléculas de antimicrobianos disponibles o en investigación, lo que además de ser preocupante podría en algún momento retrotraernos a la era pre-antibiótica, que algunos autores definen como *“era post-antibiótica”*, en la cual la disponibilidad de medicamentos eficientes para el tratamiento de enfermedades infecciosas sería escasa o inexistente. (1,2,3) El uso inapropiado de antibióticos es un problema mundial. Etiler et al. encontró que el 43% del uso de antibióticos fue inadecuado y que el costo directo del uso inadecuado es de US\$ 996 por día en Anatolia, Turquía. (4)

A partir de 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido el uso racional de medicamentos y ha recomendado que este aspecto sea integrado en las políticas farmacéuticas nacionales. La Asamblea Mundial de la Salud de 1998 instó a los países miembros a desarrollar acciones dirigidas a mejorar el uso de los antibióticos. (5)

En el mismo año, *la Conferencia Panamericana de Resistencia Antimicrobiana en las Américas* —auspiciada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) — hizo recomendaciones clave para los países de la región sobre mejoramiento del uso de antibióticos y la vigilancia de la resistencia bacteriana. (6) En el año 2001, la OMS dio a conocer *la Estrategia Global para Contener la Resistencia Antimicrobiana*, la cual incluye diversas intervenciones educativas, regulatorias y de gestión. (7)

En simultáneo, en atención a la vinculación que existe entre el uso de antibióticos en animales y el desarrollo de resistencia en patógenos que causan enfermedades en humanos, han surgido diversas iniciativas de la OMS, la Organización Internacional de Salud Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) para promover el uso prudente de antibióticos en la producción pecuaria acuícola, y en las mascotas. En el año 2000, la OMS publicó los *Principios Globales para Contener la Resistencia Antimicrobiana en Animales para Consumo Humano*. (8) En 2005, 2007 y 2009 estas organizaciones realizaron una serie de reuniones de expertos para categorizar a los antibióticos según su importancia crítica. La lista se elaboró como una estrategia para salvaguardar aquellos antibióticos indispensables en el tratamiento de infecciones humanas graves para las cuales, debido al problema de resistencia que ya existe, quedan pocas alternativas de tratamiento disponibles.(9)

Los problemas en el sector veterinario son similares a los ya mencionados para el sector médico.

Al uso inadecuado de antibióticos por parte de médicos veterinarios y productores, así como la dispensación inapropiada en farmacias veterinarias privadas, se suman los siguientes problemas:

- Uso de antibióticos en dosis bajas (concentraciones sub-terapéuticas) para promover el crecimiento de los animales, lo cual aumenta el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana.
- El comercio de antibióticos de baja calidad, incluyendo productos sin bioequivalencia demostrada.
- La utilización de sales puras de antibióticos en la producción de pre-mezclas y mezclas de alimentos para animales. (10)

El uso de antibióticos en la agroindustria y en la acuicultura es la fuerza que impulsa la evolución de bacterias resistentes a antibióticos que producen enfermedades humanas y animales en muchos países.

Varios estudios han demostrado que la mayoría de la utilización industrial de antibióticos es innecesaria, y que la modernización y los cambios de higiene pueden reducir este uso de

antibióticos sin impacto económico negativo. En Chile, la acuicultura industrial de salmón se ha expandido rápidamente en los últimos 20 años convirtiéndose en un negocio de exportación. El crecimiento exponencial de esta industria se ha visto acompañado por un uso intensivo de antibióticos sin restricciones en los ambientes acuáticos de los lagos, ríos y océanos, y su impacto se siente en la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos en todo los sitios de la acuicultura y una disminución en el planctónicas por la diversidad en las mismas áreas.

El paso de genes de resistencia a antibióticos de las bacterias acuáticas a los patógenos humanos y animales se ha demostrado, lo que indica que el uso industrial de los antibióticos en la acuicultura afecta negativamente a la terapia antibiótica de las infecciones bacterianas humana y animal. La situación chilena provoca preocupación importante, ya que incluye el uso de fluoroquinolonas en la acuicultura, que no son biodegradables y son capaces de permanecer en el medio ambiente durante años, además de ser sigue siendo eficaz en el tratamiento de las infecciones humanas.

El uso de grandes volúmenes de un amplio espectro de antibióticos en un ambiente acuático altamente contaminado con patógenos humanos y animales también amplía las oportunidades para la transferencia de genes entre bacterias, lo que facilita la aparición de resistencia a los antibióticos y bacterias recombinantes más patógenas. La detección de antibióticos residuales en salmones comercializados para el consumo humano que pueden modificar la flora normal de la población, también sugiere la necesidad de controles sobre este uso de antibióticos y de la presencia de antibióticos residuales en los productos alimenticios de la acuicultura.

Por estos motivos, la FAO considera como un tema prioritario en materia de seguridad alimentaria el problema de las bacterias resistentes a los antibióticos en animales para consumo humano.

A partir de la década pasada, varios países de la Unión Europea, Estados Unidos, Chile y Perú, han desarrollado diversas intervenciones dirigidas a controlar la resistencia bacteriana y mejorar el uso de antibióticos. Dichas intervenciones incluyen el establecimiento de sistemas de vigilancia, regulación estricta de la venta de antibióticos con receta médica y campañas nacionales educativas dirigidas tanto a trabajadores de la salud como a la comunidad.

A nivel veterinario, las intervenciones han incluido el establecimiento de nuevos requisitos para la obtención del registro sanitario, el retiro de fluoroquinolonas para uso en producción avícola en los Estados Unidos de América y la prohibición del uso de antibióticos como promotores de crecimiento en animales destinados al consumo humano dentro de la Unión Europea.

La OMS ha enfatizado la necesidad de que cada país integre un grupo nacional de trabajo para mejorar el uso de los antibióticos y contener la resistencia bacteriana, el cual deberá estar constituido por representantes de los ministerios de salud y agricultura, organizaciones de profesionales y consumidores, grupos académicos y de la industria. (11)

Reacciones adversas a los medicamentos, la aparición de microorganismos resistentes y resistentes a múltiples drogas (MDR) , y la tensión excesiva en los presupuestos son los principales resultados del uso inadecuado de antibióticos. (12,13)

## 2. Factores que condicionan el uso inapropiado de antimicrobianos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como **uso apropiado de los antimicrobianos el uso eficaz en relación con el costo de los antimicrobianos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana.** (9) Son múltiples y muy variados los factores que afectan el uso de antimicrobianos y su disponibilidad futura. El uso inapropiado de antibióticos es común no sólo en el ámbito hospitalario, sino también en la comunidad. La automedicación con antibióticos es común en países donde los antibióticos se pueden adquirir sin receta médica. (14) Los pacientes pueden comenzar con los antibióticos por sí mismos en el caso de la fiebre o el resfriado común o la de superar el malestar, la fatiga o el dolor.

El uso de sobrantes de antibióticos, mantenidos en almacenamiento domiciliario, es también frecuente (incluso en presencia de una prescripción por un profesional médico). En un estudio multicéntrico realizado en diez países, (15) la prevalencia global de posesión de los sobrantes era del 51,9% en 3.649 sujetos que obtienen los antibióticos mediante la presentación de una nueva receta, o los recibe de un profesional médico. La prevalencia osciló entre 13,5% (Países Bajos) y el 90% (China). Países donde los antibióticos se dispensan en los paquetes estándar, en lugar de números exactos de las dosis, tuvieron la mayor prevalencia de individuos con restos de antibióticos. Además, el uso de sobrantes de antibióticos en una infección posterior también fue muy alta (70% en 2.252 sujetos, en 44,4% en los Países Bajos y 90,2% en Rusia).

*"La publicidad directa al consumidor"* también puede dar lugar a un mayor uso inadecuado de antibióticos. En los EE.UU., la publicidad directa al consumidor se ha ampliado desde 1997, cuando la FDA de EE.UU. decidió aliviar las restricciones a la publicidad en televisión. La razón de ser directa la publicidad de los consumidores, es que proporciona a los pacientes con terapias, información sobre drogas y los faculta para tomar decisiones de salud más racionales. Sin embargo, el equilibrio en la publicidad pueden faltar y una demanda artificial de las drogas puede ser creada. Existe alguna evidencia de que los médicos son sensibles a las solicitudes de los pacientes de los medicamentos en particular. A medida que la población del mundo aumenta y disminuyen los gastos de salud, los médicos necesitan ver tantos pacientes como sea posible en el menor periodo de tiempo con un mínimo, en su caso, de laboratorio o estudios radiológicos y de apoyo, y a menudo se sienten obligados a recetar medicamentos antimicrobianos a fin de cumplir con las expectativas del paciente. (14,15,16,17)

Por último, pero no menos importante, los esfuerzos de promoción activa de las compañías

farmacéuticas pueden influir sobre el uso inadecuado de antibióticos, Guldal y Semin informaron que los regalos promocionales habían afectado la elección de la droga de 43,9% de los médicos. (18)

A nivel del prescriptor, múltiples factores influyen adicionalmente. La Incertidumbre diagnóstica, antes de afrontar la decisión de prescribir un antibiótico, ya que se debe evaluar si el cuadro clínico es de origen bacteriano o no, situación a veces difícil en la consulta general.

El temor a las consecuencias de no prescribir los antibióticos, con frecuencia innecesarios, lleva a veces al médico a prescribirlos, justificando su conducta en ciertas enfermedades con el argumento de la prevención de complicaciones o posibles secuelas. La presión del paciente, puede también influir en la prescripción innecesaria (19), al igual que las limitantes de tiempo de la consulta médica y de valoración de pacientes en los diferentes sistemas de salud, lo que dificulta no sólo un mejor diagnóstico sino que, en caso de considerar que no se requiere antibióticos, probablemente demandará más tiempo la justificación ante el paciente, por lo que muchas veces se opta por el camino más fácil: la prescripción de la receta. El costo y disponibilidad de exámenes paraclínicos para excluir enfermedades bacterianas en muchos lugares es difícil, inasequible o excesivamente costoso al igual que el costo de una segunda consulta, por lo que se opta por la prescripción sin evidencia microbiológica. El temor a la equivocación y la amenaza cada vez más latente de las implicaciones legales, induce a que se decida iniciar un antibiótico para uso terapéutico o profiláctico.

La profilaxis antibiótica quirúrgica (PAQ) inapropiada o prolongada es un importante contribuyente al abuso de los antibióticos.

El conocimiento acerca de la PAQ es pobre entre los cirujanos. (20) Se ha reportado hasta un 15% de PAQ inapropiada en EE.UU., el 72% en Suecia, el 58,3% en Francia y un 47,7% a más del 98% en Turquía. (21) En un estudio realizado en una unidad de cirugía cardíaca de cuidados intensivos, sólo el 0,6% de los pacientes recibieron adecuada PAQ (profilaxis adecuada se definió según los criterios de la declaración de asesoramiento de la American National Surgical Infection Prevention Project (22) y sólo el 1,8% recibió un día de duración de PAQ). Cabe destacar que en la mayoría de los tipos de cirugía, la PAQ prolongada no tiene ningún beneficio en la prevención de infección hospitalaria del sitio quirúrgico u otras infecciones. Los estudios controlados sugieren una disminución en las infecciones del sitio quirúrgico cuando la PAQ se aplica en la duración adecuada; Sin embargo, ninguna medida preventiva puede sustituir a una buena técnica quirúrgica y asepsia.

Otros elementos adicionales que influyen en el uso inapropiado de los antibióticos incluyen: el uso de dosis inadecuadas, ya sea por prescripción equivocada o por incumplimiento de las órdenes medicas por parte del personal de salud. La escasa disponibilidad de antibióticos y la irregular dotación de los mismos en los hospitales públicos frecuentemente ocasiona este vicio, que, aunado al cambio frecuente de prescripción por razones de disponibilidad institucional, es uno de los más frecuentes motivos de error en el uso de estos fármacos. La utilización de

planes combinados o de amplio espectro para cubrir gérmenes poco frecuentes o por considerar posibles sinergias es otro fenómeno frecuente, que conlleva a gasto excesivo e innecesario de antibióticos. El conocimiento insuficiente sobre enfermedades infecciosas en los profesionales, que no están formados y actualizados en el tema, hace que la prescripción de antimicrobianos, muchas veces se realice con base a *“preferencia subjetiva”, “costumbre, o “experiencia personal”*, siendo pocas las instituciones que realizan la prescripción con base a pautas y protocolos basados en evidencia clínica o microbiológica local.

El uso incorrecto de los antimicrobianos está, sin duda, asociado, al menos hasta cierto punto, con la *“resistencia a la ciencia”*. El aprendizaje a partir de la información de otras personas, tanto en los adultos como los niños se basa en la fiabilidad de la fuente.(19) Durante la educación de residencia o beca, las opciones prácticas de profilaxis o tratamiento antibiótico, con respecto a varios cuadros clínicos son generalmente extraídas de los residentes de último año. Estos a su vez, habían aprendido de sus mayores. La aceptación de nuevos conocimientos para la práctica tradicional requiere que por lo menos los miembros de alto nivel de esta enseñanza piramidal lo hayan asimilado, con base a evidencia científica.

La distribución inadecuada de insumos y antimicrobianos ya sea por mala planificación administrativa o asistencial o por presupuestos insuficientes, hace que las instituciones se vean obligadas a prescindir de la compra de insumos básicos para un buen programa de control de infección (jabones, desinfectantes, guantes, batas, etcétera), insumos de apoyo diagnóstico que permitan precisar etiología (reactivos de laboratorio clínico, medios de cultivo, imágenes diagnósticas, etcétera) y antimicrobianos. En estos casos, algunas veces las prácticas de prescripción se basan en la disponibilidad de la farmacia más que en el juicio clínico o microbiológico, lo que no solamente puede aumentar la resistencia bacteriana, sino los costos asociados a la atención hospitalaria. A esto, es necesario sumar la falta de control de calidad de los antibióticos, ya que en muchas instituciones no existen criterios claros para la compra de antimicrobianos, ni tampoco se evalúa el impacto que pueden tener concentraciones insuficientes de un fármaco en la resistencia bacteriana en una institución o en fracasos terapéuticos. La adquisición de los productos, casi siempre dejada en manos de administradores no familiarizados con la problemática de salud sino con los costos, sumado a las escasas o inexistentes prácticas de fármaco-vigilancia, favorece la inapropiada utilización de los mismos.

### **3. Consecuencias del uso inapropiado de antimicrobianos**

El uso indiscriminado de los antibióticos conduce a varias situaciones contraproducentes, tanto para la persona que los utiliza, como para toda la comunidad, entre las que destacan:

1. **Cambios en la flora normal del paciente**, con posibilidad de enfermedad resultante por sobreinfección por agentes infecciosos oportunistas.
2. **Toxicidad directa del medicamento**, particularmente con el uso prolongado o indiscriminado de algunos agentes.

3. **Sensibilización y fenómenos de hipersensibilidad** asociados al uso de antibióticos.
4. **Desarrollo de resistencia al antibiótico** en poblaciones microbianas, primordialmente a través de la eliminación de microorganismos sensibles en medios saturados de antibióticos como los hospitales y su substitución por gérmenes resistentes a los mismos. Este es uno de los factores mas preocupantes, dado que su prevalencia ha aumentado en tal magnitud que ha desestimulado a la industria farmacéutica en la investigación y producción de nuevas moléculas de antibióticos. En los últimos 20 años (20) el registro de moléculas nuevas ha disminuido en más de 50%, y en la actualidad la investigación en este campo no es prioritaria para la industria farmacéutica, a tal punto que en los Estados Unidos se requirió en 2006 la intervención estatal en el estímulo para el desarrollo de antibióticos. La resistencia bacteriana no se debe considerar pues, únicamente como un problema puntual, sino como un problema institucional y ecológico para una comunidad, con repercusiones en la salud humana, lo que la convierte en un problema de salud pública dado el riesgo de que las generaciones actuales y futuras puedan contraer infecciones resistentes a todos los medicamentos disponibles, generando mayor morbilidad, mortalidad y costos asociados, tanto en las instituciones hospitalarias como en la comunidad.
5. **El incremento en costos de hospitalización y atención**, así como en la necesidad de uso de nuevas moléculas, es otro elemento a considerar cuando los antibióticos son prescritos o utilizados de forma inadecuada. Al evaluar la influencia sobre los costos, entre 25 y 40% de todos los pacientes hospitalizados reciben antibióticos, de los cuales 50% de las prescripciones pueden ser erróneas. El uso innecesario de medicamentos y la utilización de agentes de amplio espectro en circunstancias clínicas en las que medicamentos más antiguos y de corto espectro pero no menos efectivos pueden tener un efecto terapéutico adecuado, incrementa notablemente los costos de cualquier hospitalización en todos los niveles de atención. La resistencia antimicrobiana implica también un aumento del gasto, por la necesidad del uso de agentes de segunda línea, por lo general más costosos, y por el incremento en el número de días de hospitalización como consecuencia de la falla terapéutica (24) En un análisis de diez estudios sobre prácticas de prescripción en hospitales universitarios en todo el mundo se encontró que de 41% a 91% del total de prescripciones de antimicrobianos habían sido inapropiadas (25). El gasto adicional por paciente derivado de prácticas de formulación ineficientes y uso irracional es generalmente mayor en los hospitales, lo que es preocupante por la escasez de recursos y porque los prescriptores de la comunidad con frecuencia copian las prácticas de los prescriptores de los hospitales. (26)

## **4. Estrategias para el uso racional de antibióticos**

### **a. A nivel del prescriptor**

Se deben responder varias preguntas antes de prescribir un antibiótico:

1.- ¿Existe realmente una infección?

- 2.- De existir, ¿cuál es el agente causal más probable?
- 3.- ¿Cómo documentar la etiología de la infección?
- 4.- ¿Es tratable con antibióticos?
- 5.- ¿Cuál es la prescripción antibiótica ideal para este paciente?
- 6.- ¿Cuál es la dosis, posología y tiempo necesario para combatir la infección y minimizar la emergencia de cepas resistentes?
- 7.- ¿Qué efectos adversos debo evitar o minimizar?
- 8.- ¿Qué co-morbilidad tiene el paciente, que pudiese implicar modificación de dosis o cambio de esquema?

Para ello, es imprescindible que el personal médico prescriptor, tanto a nivel de consultas ambulatorias como en los hospitales, esté adecuadamente entrenado, no solo en la selección del antimicrobiano, su dosificación adecuada y el tiempo necesario para tratamiento, sino en la realización de pruebas rápidas diagnósticas y en su interpretación, con el fin de evitar el uso innecesario de antimicrobianos.

El estudio *Happy Audit*, un proyecto financiado por la Comisión Europea, que con el objetivo de fomentar un uso adecuado de los antibióticos y reducir su consumo innecesario y coordinado en España por Carles Llor, *“pretende demostrar que podríamos llegar a ahorrar en un año unos ocho millones de tratamientos antibióticos que realmente son innecesarios”*.(27 )

El objetivo del trabajo, en el que han participado, además de España, Suecia, Dinamarca, Lituania, Rusia y Argentina, es determinar el efecto de dos sencillas intervenciones en atención primaria (las técnicas antigénicas de diagnóstico rápido en amigdalitis y la proteína C reactiva-PCR en sangre para el diagnóstico de sinusitis, bronquitis y neumonía) sobre el uso racional de los antibióticos en las infecciones respiratorias. El estudio ha contado con un total de 511 profesionales, que han registrado 26.262 casos de infecciones respiratorias.

Las conclusiones del trabajo señalan la importancia clave de la formación del médico de familia, ya que si este está preparado en el uso de estos fármacos y en el manejo de pruebas de diagnóstico rápido, que permiten afinar más en la causa de la infección, prescriben menos antibióticos.

*“Los resultados confirman, que la participación activa de los médicos de familia en la realización de tests de diagnóstico rápido en la consulta, se acompaña de una reducción significativa de antibióticos en las infecciones respiratorias, sobre todo en aquellas consideradas mayoritariamente virales. Este hecho tiene un impacto sanitario enorme, ya que sólo con un uso más racional de los antibióticos se puede conseguir disminuir las resistencias antimicrobianas”*.

Concretamente, en países como Lituania y Rusia se ha reducido el uso de estos fármacos en cerca de un 50% y en Suecia un 10%. Asimismo, en algunos países se ha experimentado un incremento de la utilización de la penicilina V y en otros ha disminuido la prescripción de los macrólidos. (28)

La antibioterapia basada en estudios microbiológicos (cultivos o pruebas específicas), es un factor importante en la disminución del uso inadecuado de antibióticos. (29)

En un paciente con infección moderada a severa, en una unidad de cuidados intensivos, los antibióticos se comienzan empíricamente. Si el muestreo microbiológico no se realiza y no hay respuesta clínica al régimen inicial, el tratamiento antibiótico se reestructurará sobre una base empírica. Si en el muestreo microbiológico se obtiene un agente patógeno, habrá la oportunidad de adaptar el régimen de tratamiento a los resultados. El seguimiento de estos resultados y la toma de decisiones posteriores, con de-escalación, si es posible, es también importante. (30,31)

La realización de pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos, por su parte, requiere no solo de personal debidamente entrenado en los laboratorios de microbiología, sino que el médico esté capacitado para la interpretación de los resultados, a fin de seleccionar el medicamento que más se ajuste a la patología a tratar, el germen aislado, sus patrones de resistencia y el paciente infectado, considerando elementos de farmacocinética, farmacodinamia, y condiciones particulares de cada paciente.

#### **b. A nivel institucional**

Dar respuesta sistemáticamente a las preguntas planteadas al inicio de esta sección no solo depende del prescriptor, sino de la capacidad institucional para responder a los requerimientos para el diagnóstico etiológico oportuno, así como de la disponibilidad institucional de los fármacos de primera línea, de buena calidad, que hayan sido aprobados con base a estudios de bioequivalencia con las drogas patentadas originales. Igualmente, requiere apropiado entrenamiento del prescriptor, con actualizaciones periódicas de sus conocimientos sobre el tema, y apoyo logístico del laboratorio de microbiología, no solo para establecer la etiología del proceso, sino para orientar la terapéutica con base al aporte de datos farmacodinámicos, tales como las concentraciones inhibitorias mínimas de cada producto, la sensibilidad a los antimicrobianos, y la vigilancia epidemiológica de los datos locales de resistencia.

Varias políticas han sido desarrolladas para mejorar el uso de antibióticos. La prevención de la resistencia antibacteriana y reducir el costo son los principales objetivos de estas políticas. **El ideal es que todos los pacientes sean tratados con la droga más eficaz, menos tóxica y menos costosa, por el tiempo óptimo.** (32,33, 34, 35)

Para mejorar el uso de antibióticos, hay muchas estrategias, como las guías y protocolos, los comités de control de antibióticos, la vigilancia, la retroalimentación de los datos de resistencia a los antimicrobianos y la autorización previa de un especialista en enfermedades infecciosas para el empleo de ciertos agentes antimicrobianos.

Un servicio de interconsulta de Infectología tiene un papel importante en el tratamiento de las infecciones nosocomiales y las infecciones adquiridas en la comunidad que requieren

hospitalización. La consulta al infectólogo puede aumentar la tasa de diagnósticos correctos, asegurar el uso apropiado de antibióticos y disminuir el costo de los antibióticos. Los antibióticos ordenados por infectólogos o residentes de enfermedades infecciosas son menos propensos a ser inadecuados. (36, 37) Se ha demostrado que el requisito de la aprobación de un infectólogo para el uso de antibióticos restringidos es el método más eficaz para mejorar el uso de antibióticos.

La administración de antimicrobianos es una actividad que incluye la selección de los antibióticos apropiados, la vía, la dosificación y duración de la terapia antimicrobiana. Los términos utilizados para referirse a los programas de la administración de antimicrobianos pueden variar considerablemente: políticas de antibióticos, programas de administración de antibióticos, programas de control de antibióticos y otros términos pueden utilizarse de manera más o menos intercambiable. La administración de antimicrobianos persigue como objetivos preservar la eficacia de los actuales agentes anti-infecciosos mediante la reducción de la resistencia y mejorar los resultados asociados con el uso de antimicrobianos. Un beneficio secundario es la reducción de los costos sanitarios tanto de ahorro directo en los costos de adquisición como en la disminución de utilización de recursos con mejores resultados.

El término se refiere generalmente a un programa global que apunta al cambio y el uso directo de los antimicrobianos en un centro de salud y puede emplear diversas estrategias (33,38) Recientemente, la IDSA y varias otras organizaciones elaboraron una guía (38) para el desarrollo de un programa institucional para mejorar la administración de antimicrobianos. Las actividades que se recomiendan en la guía menciona con evidencias tipo AI y A-II (de acuerdo a los criterios de la IDSA (39) son:

- 1.- **Formulario de restricción y requisito de autorización previa (A-II).** Carling et al. reportaron un impacto sostenido favorable de un programa de manejo multidisciplinario de antibióticos al cabo de más de 7 años. (40) Simultáneamente, reportaron disminución significativa de las infecciones nosocomiales causadas por *Enterobacteriaceae* y *Clostridium difficile* resistentes. El requisito de autorización previa puede dar lugar a negociaciones agresivas y desacuerdos.
- 2.- **El desarrollo multidisciplinario de guías de práctica basadas en evidencia y la incorporación de la microbiología y patrones de resistencia local** puede mejorar el uso de antibióticos (AI), incluyendo PAQ. (41)
- 3.- **La terapia de combinación** (en ciertos contextos clínicos, incluyendo el uso de la terapia empírica en pacientes críticamente enfermos con riesgo de infección con patógenos MDR), para aumentar la amplitud de la cobertura y la probabilidad de que la terapia inicial sea adecuada ( A-I )
- 4.- **La optimización de la dosificación de los antimicrobianos** basados en las características individuales del paciente, agente causal, el sitio de la infección y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la droga (A-II);

**5.- Un plan sistemático de conversión de terapia parenteral a antimicrobianos orales con excelente biodisponibilidad**, cuando la condición del paciente lo permite, puede disminuir la duración de la estancia hospitalaria y los costes sanitarios (A1).

Cabe destacar que en las instituciones que utilizan una autorización previa para limitar el uso de los antimicrobianos seleccionados, para el seguimiento de las tendencias generales en el uso de antimicrobianos, la dosis diaria definida (DDD) es un buen marcador para la evaluación del consumo de drogas y evita el sesgo ocasionado al calcular por número de pacientes. Para los anti-infecciosos (u otras drogas que normalmente se utilizan en periodos cortos), a menudo se considera más adecuado para presentar las cantidades de antibióticos como el número de DDD por paciente por año. (34,42)

Los programas de administración racional de antimicrobianos son rentables para todas las instituciones, grandes y pequeñas. Desafortunadamente, la medicina basada en la evidencia no siempre se pone en práctica, pues requiere no solo de recursos para la compra de antibióticos, sino de personal especializado, insumos y modernización de los laboratorios de microbiología, disponibilidad de métodos rápidos para el diagnóstico etiológico, servicios asociados para el diagnóstico disponibles las 24 horas, personal de farmacia entrenado y sistemas automatizados para la recolección y manejo de la información. Planificar, dedicando recursos y la implementación de un programa de administración de antimicrobianos requiere del apoyo de los médicos en toda la institución, pero sobre todo de la inversión y participación de la administración institucional. Los administradores deben tener la paciencia para tener una visión a largo plazo de su inversión.

### **c. A nivel gubernamental**

Es posible limitar el uso inapropiado de antibióticos, sobre todo a nivel ambulatorio, impidiendo en la medida de lo posible la automedicación y el uso de estos medicamentos con fines no terapéuticos, como lo es su adición a los alimentos y la leche para su conservación, o su administración a las aves o al ganado con fines de engorde. Los legisladores y las autoridades sanitarias deben ser informadas y motivadas acerca de este tema de vital importancia sanitaria. Desde el año 2006, gracias a la presión ejercida por las sociedades científicas, sobre todo las Sociedades Venezolanas de Microbiología y de Infectología, el Ministerio de Salud venezolano consideró importante el riesgo de la automedicación, al menos en materia de antibióticos y reguló la venta de los mismos, exigiendo la indicación médica, según lo publicado en La Gaceta Oficial de fecha 02 de enero de 2006, (43) en la cual se publicó la resolución 604 del Ministerio de Salud, de fecha 29/12/2004, la cual establece que por disposición del Ciudadano Presidente de la República y de conformidad con lo establecido en los numerales 8 y 18 del artículo 76 de la Ley Orgánica de la Administración Pública, 5, 32 y 33 de la Ley Orgánica de Salud y 31 y 37 de la Ley de Medicamentos, considerando *“que la resistencia a los medicamentos antimicrobianos es una reacción evidenciada por la pérdida de la eficacia de un medicamento para eliminar un agente patógeno o inhibir su crecimiento”* y *“que la resistencia a los medicamentos antimicrobianos constituye un problema creciente y prioritario, por lo tanto*

*de salud pública en nuestro país, tal como lo establece la Resolución 441 publicada en la Gaceta Oficial Nro. 37.577 de fecha 25 de noviembre de 2002”, resuelve:*

**Artículo 1:** Se regula la dispensación de "*medicamentos antimicrobianos*" en farmacias, servicios farmacéuticos y cualquier otro establecimiento debidamente autorizado, mediante la presentación de la prescripción facultativa.

**Artículo 2:** Las farmacias, servicios farmacéuticos y cualquier otro establecimiento autorizado para dispensar medicamentos, deberá retener la receta en la cual se indican los medicamentos antimicrobianos contenidos en el artículo 3 de esta Resolución y registrados en los sistemas de control que a tales efectos lleve el establecimiento, los cuales deberán estar disponibles para el momento en que sean solicitados por la autoridad sanitaria.

**Artículo 3:** Los medicamentos antimicrobianos a que se refiere el artículo 2 de esta Resolución, son aquellos de uso sistémico que pertenezcan a los grupos: QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS, MACRÓLIDOS-LINCOSAMIDAS Y CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN y aquellos cuyo principio activo sea RIFAMPICINA.

**Artículo 4:** El grupo de QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS comprende a los siguientes antibióticos: Ofloxacino, Ciprofloxacino, Pefloxacino, Enoxacino, Norfloxacino, Fleroxacino, Levofloxacino, Trovafloxacino y Moxifloxacino.

**Artículo 5:** El grupo de MACRÓLIDOS-LINCOSAMIDAS comprende a los siguientes antibióticos: Eritromicina, Espiramicina, Roxitromicina, Claritromicina, Azitromicina, Clindamicina y Lincomicina.

**Artículo 6:** El grupo de CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN comprende a los siguientes antibióticos: Cefotaxima, Ceftacidima, Ceftriaxona, Cefixima, Cefoperazona, Cefpodoxima y Ceftibuteno.

Ciertamente, esta medida es saludable, pero obvió el uso de antibióticos en la industria alimentaria, para lo cual aun no hay legislación y el uso indiscriminado en las instituciones de salud y por prescriptores mal informados. Hasta la fecha, no se ha evaluado el impacto de la medida en la disminución de la resistencia a los antimicrobianos restringidos.

La reciente experiencia turca, que se inició por parte del gobierno de ese país, es un interesante ejemplo de requisito de autorización previa en el mundo en desarrollo. (3) En 2003, el Ministerio turco de Finanzas, que es responsable de la recuperación de más del 90% del gasto en salud de la población, dio a conocer una instrucción de presupuesto de nueva aplicación para regular el uso de antibióticos parenterales dentro y fuera de los hospitales. La instrucción entró en vigor el 1 de marzo de 2003. De acuerdo con esta instrucción, el reembolso de la vancomicina parenteral, teicoplanina, meropenem, imipenem, piperacilina / tazobactam y ticarcilina / ácido clavulánico fué condicionado a la aprobación previa de los residentes de Infectología. El reembolso de ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima, cefoperazona, ceftazidima,

cefoperazona / sulbactam, cefepime, ciprofloxacino, levofloxacino, netilmicina, amikacina y isepamicina era ilimitada, cuando se prescribe para las primeras 72 horas de tratamiento, por todos los especialistas (excepto los médicos generales), pero su uso prolongado requiere la aprobación del especialista en infectología. Los otros antimicrobianos podrían ser prescritos sin restricción alguna por todos los médicos.

Después de este reglamento, se compararon los años 2002 y 2003 en los periodos de marzo a octubre (32), y esta intervención dio lugar a una disminución de 540.303 dólares (-19,6%), en el costo total de los antibióticos. La mortalidad global fue similar. Las tasas acumulativas de infección nosocomial en cuatro unidades de cuidados intensivos y dos clínicas disminuyeron significativamente. Cuando se evaluaron los casos de bacteriemia nosocomial durante el período de estudio, la resistencia a cefalosporinas de tercera generación y a betalactámicos combinados, y la Tasas de BLEE en *K. pneumoniae* se redujeron significativamente ( $p < 0,05$ ). La evaluación de los patrones de resistencia de todo el hospital en bacteriemias nosocomiales por *K. pneumoniae* y cepas de *S. aureus* entre 2001 y 2005, comparados con los períodos 2001-2002 y 2004-2005, demostró en *K. pneumoniae* disminución de la resistencia a amikacina, cefuroxima, amoxicilina / clavulanato piperacilina / tazobactam y cotrimoxazol ( $p < 0,05$ ). La tasa de cepas BLEE + *K. pneumoniae* fue del 49% en el período 2001-2002, mientras que disminuyó a 35% en el período 2004-2005 ( $p < 0,025$ ). De manera similar, disminuyó la prevalencia de *S. aureus*, meticilina resistente (70,1% en 2002 al 55,3% en 2005), y la resistencia a levofloxacino, gentamicina, clindamicina y eritromicina disminuyó significativamente en el período 2004-2005. (17)

Esta y otras medidas deben ser implementadas como políticas de Estado, para garantizar la supervivencia en el tiempo de estos fármacos, que, de usarse con sentido común y criterios racionales, podrán seguir siendo de gran utilidad en la lucha contra las infecciones, esto sin desestimar otras medidas igualmente importantes como son el control de infecciones prevenibles mediante inmunización, la promoción de adecuadas medidas de higiene laboral y aislamiento de los casos que lo ameriten, la promoción del lavado de las manos en el personal y visitantes, la reducción del número de camas por hospital y el aumento de la distancia entre las mismas y la educación con relación al tema de los visitantes y familiares.

Por otra parte, se requiere por parte de los entes gubernamentales implementar políticas y reglamentación a nivel nacional que obliguen a la realización de actividades periódicas evaluadas de actualización del personal prescriptor, y también de políticas que nivel institucional que limiten solo a personal debidamente especializado la prescripción de fármacos de segunda línea, con la finalidad de conservar estos valiosos y no renovables recursos terapéuticos.

De igual manera, es necesaria la dotación de los centros asistenciales y ambulatorios con laboratorios de microbiología con personal adecuadamente entrenado, que mantenga la necesaria vigilancia de los patrones de resistencia a los antibióticos en cada institución, informe oportunamente de la emergencia de cepas multirresistentes y asesore en la apropiada compra y selección de antibióticos por cada institución y en la práctica médica diaria.

## Bibliografía

- 1.- Falagas ME, Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int. J. Antimicrob. Agents* 29(6), 630-636 (2007).
- 2.- Tunger O, Dinc G, Ozbakkaloglu B, Atman UC, Algun O. Evaluation of rational antibiotic use. *Int. J. Antimicrob. Agents* 15, 131-135 (2000).
- 3.-Usluer G, Ozgunes I, Leblebicioglu H. Turkish antibiotic utilization study group. A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 4, 16 (2005).
- 4.-Etiler BN, Saba R, Günseren F, Mamikoglu L. Akdeniz. Universite Hastanesi'nde uygunsuz antimikrobiyal ilac kullanimin dogrudan maliyeti karsilastirilmesi. *Turk. J. Hosp. Infect.* 4, 144-147 (2000).
- 5.-World Health Organization. World Health Assembly (fifty-first). *Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance*. WHA51.17, 1998, agenda item 21.3.
- 6.- Boletín Epidemiológico / OPS, Vol. 20, No. 2 (1999)
- 7.- Organización mundial de la Salud: Estrategia mundial contra la resistencia. [http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist\\_OMS\\_estrategia\\_mundial\\_contra\\_resistencias.pdf](http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_contra_resistencias.pdf)
- 8.- *Principios Globales para Contener la Resistencia Antimicrobiana en Animales para Consumo Humano*. ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who\\_cds\\_csr\\_aph\\_2000.4.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who_cds_csr_aph_2000.4.pdf))
- 9.- WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf)
- 10.- Regulación y promoción para el uso adecuado de antibióticos en México Propuesta de lineamientos para la acción. ([http://www.amimc.org.mx/noticias/RegulaciondeAMenMexico\\_200510.pdf](http://www.amimc.org.mx/noticias/RegulaciondeAMenMexico_200510.pdf))
- 11.- Cabello, F.: Antibióticos y acuicultura en Chile: consecuencias para la salud humana y animal. *Rev Méd Chile* 132: 1001-1006 (2004)
- 12.- Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T *et al*. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *J. Infect.* 55(1), 41-48 (2007).

- 13.- Garau J. Impact of antibiotic restrictions: the ethical perspective. *Clin. Microbiol. Infect.* 12(Suppl. 5), 16-24 (2006).
- 14.- Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs - a worldwide calamity. *Ann. Intern. Med.* 118(7), 557-561 (1993).
- 15.- Kardas P, Pechère JC, Hughes DA, Cornaglia G. A global survey of antibiotic leftovers in the outpatient setting. *Int. J. Antimicrob. Agents* 30(6), 530-536 (2007).
- 16.- Wagstaff B. Impact of antibiotic restrictions: the patient's perspective. *Clin. Microbiol. Infect.* 12(Suppl. 5), 10-15 (2006).
- 17.- Sipaty,OR. Economics of Antibiotic Resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*;6(4):523-539 ( 2008 )
- 18.- Guldal D, Semin S. The influences of drug companies' advertising programs on physicians. *Int. J. Health Serv.* 30(3), 585-595 (2000).
- 19.- López-Furtst MJ. Factores culturales y sociales que determinan la prescripción de antibióticos. En Levy G, Sosa A. *Uso y abuso de los antibióticos*. Ed. Arena, Montevideo, 2006. pp: 169-174.
- 20.- Usluer G, Ozgunes I, Leblebicioglu H. Turkish antibiotic utilization study group. A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 4, 16 (2005).
- 21.- Buke C, Sipahi OR, Basoglu MT *et al.* Evaluation of surgical prophylaxis in heart surgery. Presented at: *15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*, Copenhagen, Denmark, 2-5 April, 2005. P1051 *Clin. Microbiol. Infect.* 11(Suppl. 2), 326-327 (2005).
- 22.- Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin. Infect. Dis.* 38, 1706-1715 (2004).
- 23.- Bloom P, Weisberg DS. Childhood origins of adult resistance to science. *Science* 316(5827), 996- 997 (2007).
- 24.- Spellberg, B, JH Powers, EP Brass, LG Miller y JE Edwards, Jr. Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future. *Clin. Infect. Dis.* 38:1279-1286. (2004)
- 25.- McGowen JE Jr. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerging infectious diseases.* 7: 286-292. (2004).

- 26.- Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: An international perspective. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 39:1-6.
- 27.- Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, Gómez M, Monedero MJ, Alcántara Jde D, Pérez C, García G, Ortega J, Cigüenza ML, Pineda V, Paredes J, Burgazzoli JL, Hernández S; grupo de estudio Happy Audit España. :Antibiotic prescribing in respiratory tract infections and predictive factors for their use]. *Aten Primaria*. 2010 Jan ;42(1):28-35. Epub 2009 Aug 26 )
- 28.- El uso racional de antibióticos ahorraría ocho millones de tratamientos - Salud ideal.mht!http://salud.ideal.es/general/628-el-uso-racional-de-antibioticos-ahorraria-ocho-millones-de-tratamientos.html
- 29.- Organización Mundial de la Salud. Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica y Management Sciences for Health. Center for Pharmaceutical Management. Rational Pharmaceutical Management Program. Comités de farmacoterapia.Guía práctica. París. ( 2003 )
- 30.-Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK; for the Canadian Critical Care Trials Group. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J. Crit. Care*. 23(1), 82-90 (2008).
- 31.- Marschall J, Agniel D, Fraser VJ, Doherty J, Warren DK. Gram-negative bacteremia in non-ICU patients: factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *J. Antimicrob. Chemother*. 61(6), 1376-1383 (2008).
- 32.- Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T *et al*. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *J. Infect*. 55(1), 41-48 (2007)
- 33.- MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin. Microbiol. Rev*. 18(4), 638-656 (2005.)
- 34.-Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr *et al*. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis*. 44(2), 159-177 (2007)
- 35.- Martin SJ. Antimicrobial stewardship: the aspirin of the 21st century. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther*. 5(2), 159-161 (2007). ) ,
- 36.-Pettrak MR, Sexton DJ, Butera ML *et al*. The value of an infectious diseases specialist. *Clin. Infect. Dis*. 36, 1013-1017 (2003).

- 37.-Sipahi OR, Tasbakan M, Pullukcu H *et al.* Accuracy of consultations performed by infectious diseases trainees and factors associated with adherence to them. *Int. J. Infect. Dis.* 11(6), 518-523 (2007)
- 38.-Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Healthcare Epidemiology of of America Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 44(2), 159-177 (2007).
- 39.- Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 32, 851-854 (2001).
- 40.- Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24(9), 699-706 (2003).
- 41.- Gorecki W, Grochowska E, Krysta M, Wojciechowski P, Taczanowska A, Stanek B. A prospective comparison of antibiotic usage in pediatric surgical patients: the safety, advantage, and effectiveness of the Surgical Infection Society guidelines versus a common practice. *J. Pediatr. Surg.* 37, 1430-1434 (2002).
- 42.- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.*
- 43.- República Bolivariana de Venezuela. Gaceta oficial No. 38348, del lunes 02 de Enero de 2006. Resolución 604 del 29-12-2005.