

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Volumen 28, Extraordinario 4, Noviembre 2010

Publicación mensual



PUBLICACIÓN OFICIAL  
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

## Uso prudente de antimicrobianos

Editores invitados: José Campos y Francesc Gudiol



[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)

Incluida en: Index Medicus/MEDLINE  
Excerpta Medica/EMBASE  
Current Contents/Clinical Medicine  
ISI Alerting Services  
Science Citation Index-Expanded  
Journal Citation Reports  
SCOPUS



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

## Fundadores

Juan García San Miguel †  
Aguستی Pumarola Busquets †

## Editor

Álvaro Pascual Hernández (Sevilla)

## Editores Asociados

Luis Martínez Martínez (Santander)  
Benito Almirante Grajera (Barcelona)  
José M. Miró Meda (Barcelona)

## Consejo Editorial

Aguado García, José M<sup>a</sup> (Madrid)  
Aguirrebengoa Iranguren, Koldo (Bilbao)  
Alarcón Cavero, Teresa (Madrid)  
Alarcón González, Aristides de (Sevilla)  
Alcami Pertejo, José (Madrid)  
Alós Cortés, Ignacio (Madrid)  
Álvarez Lerma, Francisco (Barcelona)  
Andreu Domingo, Antonia (Barcelona)  
Ariza Cardenal, Javier (Barcelona)  
Arrizabalaga Aguirreazaldegui, Julio (San Sebastián)  
Ausina Ruiz, Vicente (Badalona)  
Aznar Martín, Javier (Sevilla)  
Baquero Mochales, Fernando (Madrid)  
Barberán López, José (Madrid)  
Berenguer Berenguer, Juan (Madrid)  
Betriu Cabecera, Carmen (Madrid)  
Bouza Santiago, Emilio (Madrid)  
Calicó Bosch, Ignacio (Barcelona)  
Cantón Moreno, Rafael (Madrid)  
Capdevila Morell, José A. (Barcelona)  
Carratalá Fernández, Jordi (Barcelona)  
Cartón Sánchez, José Antonio (Oviedo)  
Casabona Barberá, Jordi (Badalona)  
Casal Lombos, Julio (Madrid)  
Casal Román, Manuel (Córdoba)  
Caylá Buqueras, Joan (Barcelona)  
Cisneros Herreros, José Miguel (Sevilla)  
Cisterna Cáncer, Ramón (Bilbao)  
Cobo Reinoso, Francisco J. (Madrid)  
De Cueto López, Marina (Sevilla)  
De la Rosa Fraile, Manuel (Granada)  
De la Torre Cisneros, Julián (Córdoba)  
Del Palacio, Amalia (Madrid)  
Delgado Rubio, Alfonso (Bilbao)  
Domingo Pedrol, Pere (Barcelona)  
Drobnic Orazem, Ludvik (Barcelona)  
Echevarria Mayo, José Manuel (Madrid)  
Ezpeleta Baquedano, M<sup>a</sup> Carmen (Bilbao)  
Falguera Sacrest, Miguel (Lleida)  
Fariñas Álvarez, Carmen (Santander)  
Fernández Guerrero, Manuel Luis (Madrid)  
Fernández Villadrich, Pedro (Barcelona)  
Garau Alemany, J. (Madrid)

García de Lomas Barrionuevo, Juan (Valencia)  
García Riestra, Carlos (Santiago de Compostela)  
García Rodríguez, José Ángel (Salamanca)  
García Sánchez, Elías (Salamanca)  
Gatell Artigas, José M<sup>a</sup> (Barcelona)  
Giménez Pérez, Monserrat (Badalona)  
Gimeno Cardona, Concepción (Valencia)  
Gobernado Serrano, Miguel (Valencia)  
Gómez Gómez, Joaquín (Murcia)  
Gómez Lus, Rafael (Zaragoza)  
Gómez-Garcés, José Luis (Madrid)  
González García, Juan (Madrid)  
Guarro Artigas, Josep (Reus)  
Gudiol Munté, Francisco (Barcelona)  
Guerrero Espejo, Antonio (Valencia)  
Gurgi Ferrer, Merce (Barcelona)  
Honorato Pérez, Jesús (Pamplona)  
Jiménez de Anta, M<sup>a</sup> Teresa (Barcelona)  
León Gil, Cristóbal (Sevilla)  
Liñares Louzano, Josefina (Barcelona)  
Llinares Mondéjar, Pedro (A Coruña)  
López-Brea, Manuel (Madrid)  
López-Vélez, Rogelio (Madrid)  
Lumbreras Bermejo, Carlos (Madrid)  
Mallolas Masferrer, José (Barcelona)  
Marco Reverte, Francesc (Barcelona)  
Maroto Vela, M<sup>a</sup> Carmen (Granada)  
Martín Álvarez, Rogelio (Barcelona)  
Martínez Beltrán, Jesús (Madrid)  
Mensa Pueyo, José (Barcelona)  
Mira Gutiérrez, José (Cádiz)  
Moreno Camacho, Asunción (Barcelona)  
Moreno Guillén, Santiago (Murcia)  
Muñoz Bellido, Juan Luis (Salamanca)  
Navarro Risuño, Ferran (Barcelona)  
Navas Elorza, Enrique (Madrid)  
Ortiz de Lejarazu Leona, Raúl (Valladolid)  
Oteo Revuelta, José Antonio (Logroño)  
Pachón Díaz, Jerónimo (Sevilla)  
Pahissa Berga, Alberto (Barcelona)  
Perea Pérez, Evelio José (Sevilla)  
Pérez-Cecilia Carrera, Elisa (Madrid)  
Pérez Sáenz, José Luis (Palma de Mallorca)  
Pérez Trallero, Emilio (San Sebastián)

Picazo de la Garza, Juan José (Madrid)  
Piedrola Angulo, Gonzalo (Granada)  
Pigrau Serrallach, Carlos (Barcelona)  
Planes Reig, Ana M<sup>a</sup> (Barcelona)  
Podzamczar Palter, Daniel (Barcelona)  
Prats Pastor, Guillermo (Barcelona)  
Prieto Prieto, José (Madrid)  
Pulido Ortega, Federico (Madrid)  
Pumarola Suñé, Tomás (Barcelona)  
Regueiro García, Benito (Santiago de Compostela)  
Reina Prieto, Jordi (Palma de Mallorca)  
Rello Condomines, Jordi (Tarragona)  
Rivero Román, Antonio (Córdoba)  
Rodrigo y Gonzalo de Liria, Carlos (Badalona)  
Rodríguez Otero, Joaquín (Madrid)  
Rodríguez Torres, Antonio (Valladolid)  
Rodríguez Tudela, Juan Luis (Madrid)  
Romero Vivas, José (Madrid)  
Royo García, Gloria (Elche)  
Rubio Calvo, M<sup>a</sup> Carmen (Zaragoza)  
Sabriá Leal, Miquel (Barcelona)  
Sáenz González, Carmen (Salamanca)  
Salavert Lletí, Miguel (Valencia)  
Santillana López, Tomás (Madrid)  
Santos Durantes, María (Valencia)  
Segovia Hernández, Manuel (Murcia)  
Soriano García, Francisco (Madrid)  
Torres Tortosa, Manuel (Algeciras)  
Trilla García, Antonio (Barcelona)  
Vázquez Moreno, Julio (Madrid)  
Vila Estapé, Jordi (Barcelona)

## Comité de Metodología y Estadística

Arribas López, José Ramón (Madrid)  
Azana Perea, José Ramón (Pamplona)  
Blázquez Gómez, Jesús (Madrid)  
Caylá Buqueras, Joan (Barcelona)  
Ena Muñoz, Javier (Alicante)  
Macías Sánchez, Juan (Sevilla)  
Pérez Sáenz, José Luis (Palma de Mallorca)  
Rodríguez Baño, Jesús (Sevilla)  
Roselló Urgell, José (Barcelona)  
Trilla García, Antonio (Barcelona)



Travesera de Gracia, 17-21 • Tel. 932 000 711 • 08021 Barcelona  
José Abascal, 45 • Tel. 914 021 212 • 28003 Madrid

Publicación mensual (11 números al año)

© Copyright 2010 Elsevier España, S.L.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA  
Se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina

## Tarifa de suscripción anual

	IVA incluido
Profesionales	149,75 €
Instituciones	379,12 €

Precios válidos sólo para España

## Suscripciones y atención al cliente:

Elsevier España, S.L.  
Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona  
Teléfono: **902 888 740**. Correo electrónico: [suscripciones@elsevier.com](mailto:suscripciones@elsevier.com)

**Protección de datos:** Elsevier España, S.L. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Control voluntario de difusión realizado por 

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud  
Papel ecológico libre de cloro  
Esta publicación se imprime en papel no ácido  
This publication is printed in acid-free paper

Impreso en España.

Depósito legal: B-40.910-82 • ISSN: 0213-005X

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volumen 28, Extraordinario 4, Noviembre 2010

## Uso prudente de antimicrobianos

Editores invitados: José Campos y Francesc Gudiol

### Sumario

- |  |  |
|--|--|
| <b>1</b> Raising awareness about prudent use of antibiotics: a necessity for the European Union<br><i>D.L. Monnet</i>  | <b>32</b> Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora en los centros sociosanitarios<br><i>F. Gudiol</i>   |
| <b>4</b> Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública<br><i>L. Martínez-Martínez y J. Calvo</i>                                   | <b>36</b> Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la farmacia comunitaria y hospitalaria<br><i>O. Delgado Sánchez, J. Bautista Palomo, M. Sora Ortega y F. Moranta Ribas</i> |
| <b>10</b> Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea<br><i>E. Lázaro-Bengoa, F.J. de Abajo Iglesias, A. López-Navas y M.J. Fernández-Cortizo</i> | <b>40</b> Uso prudente de antimicrobianos y propuestas de mejora en veterinaria<br><i>L. Domínguez Rodríguez, M.A. Moreno Romo, M.C. Porrero Calonge y S. Téllez Peña</i>                      |
| <b>17</b> Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la atención primaria<br><i>C. Llor</i>   | <b>45</b> El papel de la industria farmacéutica. ¿Por qué no se comercializan nuevos antibióticos?<br><i>C. García-Rey</i>   |
| <b>23</b> Uso prudente de antibióticos: propuestas de mejora desde la pediatría comunitaria<br><i>A. Hernández-Merino</i>  | <b>50</b> Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y los usuarios<br><i>J. Campos, M. Pérez-Vázquez y J. Oteo</i> |
| <b>28</b> Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria<br><i>J.M. Cisneros, C. Ortiz-Leyba, J.A. Lepe, I. Obando, M. Conde, A. Cayuela y M.V. Gil</i>          | <b>55</b> Resumen general y conclusiones<br><i>J. Campos y F. Gudiol</i>   |

Este suplemento ha sido financiado por la SEIMC y por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III - cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional "Una manera de hacer Europa" FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Volume 28, Supplement 4, November 2010

## Prudent use of antibiotics

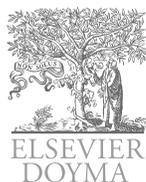
**Invited editors:** José Campos and Francesc Gudiol

### Contents

- |   |   |
|---|---|
| <b>1</b> Raising awareness about prudent use of antibiotics: a necessity for the European Union<br><i>D.L. Monnet</i>   | <b>32</b> Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement in long-term-care facilities<br><i>F. Gudiol</i>   |
| <b>4</b> Development of resistances to antibiotic drugs: causes, consequences and importance to the public health system<br><i>L. Martínez-Martínez and J. Calvo</i>  | <b>36</b> Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement from community and hospital pharmacy<br><i>O. Delgado Sánchez, J. Bautista Palomo, M. Sora Ortega and F. Moranta Ribas</i> |
| <b>10</b> Use of antibiotics in Spain and regulatory framework for clinical development in the European Union<br><i>E. Lázaro-Bengoa, F.J. de Abajo Iglesias, A. López-Navas and M.J. Fernández-Cortizo</i> | <b>40</b> Prudent use of antimicrobial agents and proposals for improvement in veterinary medicine<br><i>L. Domínguez Rodríguez, M.A. Moreno Romo, M.C. Porrero Calonge and S. Téllez Peña</i>  |
| <b>17</b> Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement in the primary health care system<br><i>C. Llor</i>  | <b>45</b> The role of the pharmaceutical industry. Why aren't new antibiotics being marketed?<br><i>C. García-Rey</i>   |
| <b>23</b> Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement from the paediatric health community<br><i>A. Hernández-Merino</i>   | <b>50</b> International strategies and campaigns to promote the prudent use of antibiotics by health professionals and patients<br><i>J. Campos, M. Pérez-Vázquez and J. Oteo</i>               |
| <b>28</b> Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement from hospital-based medicine<br><i>J.M. Cisneros, C. Ortiz-Leyba, J.A. Lepe, I. Obando, M. Conde, A. Cayuela and M.V. Gil</i>          | <b>55</b> General summary and conclusions<br><i>J. Campos and F. Gudiol</i>   |

This supplement has been funded by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and by the Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III - co-financed by European Regional Development Fund "A way to achieve Europe" ERDF, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008).

No responsibility is assumed by Elsevier, its licensors or associates for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Raising awareness about prudent use of antibiotics: a necessity for the European Union

Dominique L. Monnet

Senior Expert & Programme Coordinator, Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections, European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden

In 1998, the European Union (EU) and its Member States started a long journey towards a more prudent use of antibiotics, which main steps are highlighted by Campos et al in this special issue of the journal<sup>1</sup>. One important step was the adoption by EU Health Ministers on 15 November 2001 of Council Recommendation 2002/77/EC on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine with a series of specific measures aimed at containing the spread of antibiotic resistance by prudent use of antibiotics<sup>2</sup>. A recent report from the European Commission documents the progress of Member States towards this goal and indicates that efforts may have increased since 2008<sup>3</sup>. Comparative data on resistance patterns in Europe, including Spain, are available from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)<sup>4</sup> which, since January 2010, is integrated into routine surveillance activities carried out by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Causes and public health consequences of antibiotic resistance are reviewed by Martínez-Martínez<sup>5</sup>. In 2009, a joint report from ECDC and the European Medicines Agency (EMA) estimated the burden of infections due to five common multidrug-resistant (MDR) bacteria in the European Union (EU)<sup>6</sup>. It was estimated that, each year, approximately 400,000 patients suffer from an infection due to one of these five MDR bacteria and approximately 25,000 die as a direct consequence of this infection. The latter could be compared to over 45,000 deaths from transport accidents each year in the EU<sup>7</sup>. If the same calculations were applied to Spain only, this would amount to over 2,000 deaths directly attributable to these five common MDR bacteria each year in Spain, which should be compared to over 4,000 deaths from transport accidents reported each year in this country<sup>7</sup>.

Several studies have shown a relationship between antibiotic use and antibiotic resistance in European countries<sup>8,9</sup>. Figure 1 presents two additional examples of such correlations using the latest data from EARSS and from the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) project<sup>10</sup>. This figure confirms that countries with the highest consumption per capita of a certain class of antibiotics in outpatients also have the highest percentages of isolates that are resistant to such class of antibiotics among bacterial species commonly responsible for clinical infections. Evidence of a relationship between antibiotic use and resistance has also been provided for hospitals where variations in antibiotic use are quickly followed by variations in resistance in the same direction<sup>11,12</sup>, thus providing the basis for interventions to control antibiotic resistance, in particular during outbreaks<sup>13</sup>.

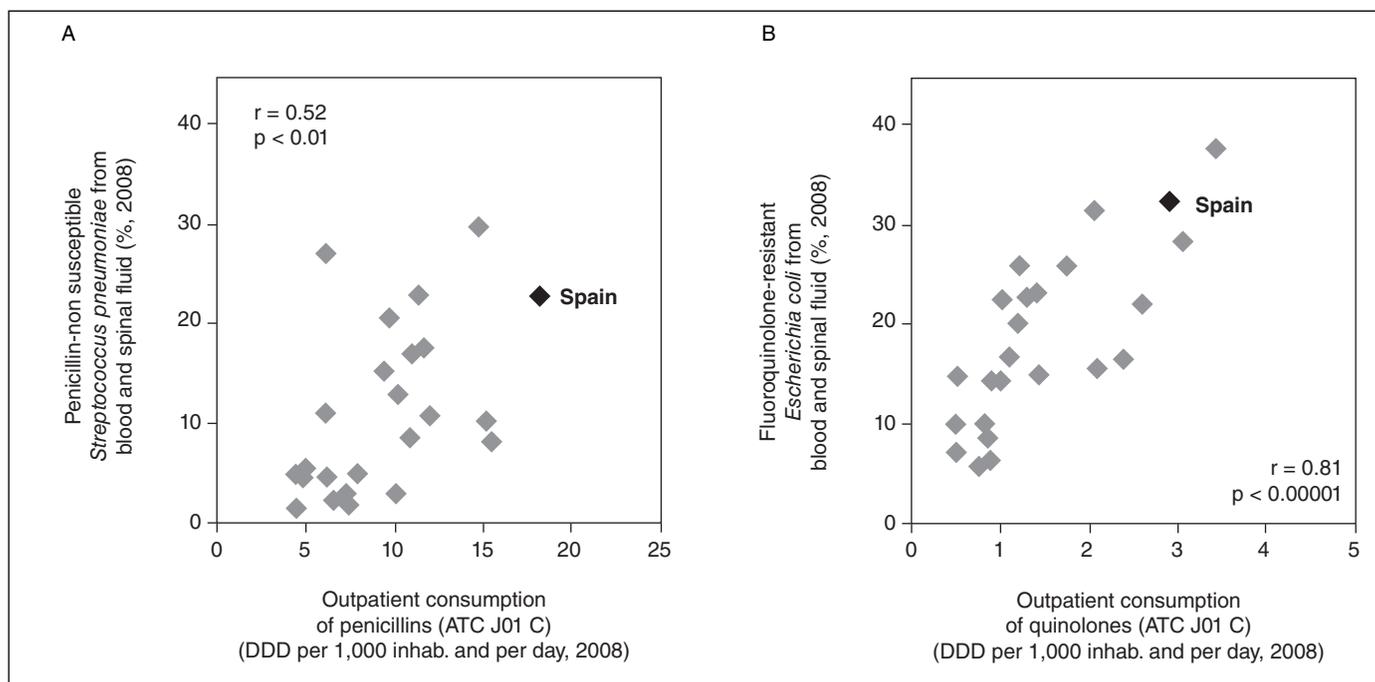
A detailed analysis of antibiotic use patterns in Spain is provided in this special issue of the journal by Lázaro-Bengoa et al<sup>14</sup>. The authors also provide a review on Spanish regulations on antibiotics. Data on antibiotic consumption in European countries are provided by ESAC<sup>15</sup>. Comparing antibiotic use among countries is sometimes difficult because the source of the data reported to ESAC varies depending on the country. Data reported by Spain to ESAC are provided by the Spanish Agency for Medicines and Healthcare Products (Ministry of Health and Consumer Affairs) and obtained from the ECOM (Especialidades Consumo de Medicamentos) database of retail pharmacy sales of all medicines acquired with National Health System prescriptions. These so-called "reimbursement data" have been shown to underestimate by approximately 30% the overall outpatient sales of antibiotics in Spain<sup>10</sup>. This substantial difference probably relates mostly to sales of antibiotics without a prescription<sup>16,17</sup>, though prescriptions derived from private practice, civil servants or veterinary use may also contribute to such difference<sup>10</sup>. When sales data are used, Spain is one of the countries with the highest outpatient antibiotic use per capita in Europe. This was recently confirmed by a Eurobarometer survey that showed that 53% of Spanish interviewees had taken at least one course of oral antibiotics during the last year, which makes Spain the country with the reported third largest percentage of exposure to antibiotics among 27 EU Member States<sup>18</sup>.

Only limited data on antibiotic consumption in hospitals are available from ESAC<sup>15</sup>—no data for Spain are available—. To get comparative data on antibiotic exposure of patients in European hospitals, ESAC developed a point prevalence survey methodology which was piloted in 20 European hospitals<sup>19</sup>. This methodology has now been integrated as part of a European point prevalence survey on healthcare-associated infections and antibiotic use coordinated by ECDC. This survey will be gradually implemented throughout Europe from 2011 onwards.

Antibiotic resistance is also a concern for zoonotic infections, foods, food animals, pets and agriculture. In this special issue, Domínguez et al review strategies for the prudent use of antibiotics in veterinary medicine<sup>20</sup>. In 2009, collaboration between EU agencies resulted in publication of a Joint Opinion on antimicrobial resistance focused on zoonotic infections<sup>21</sup>. The European Food Safety Agency (EFSA) is now preparing a Scientific Opinion on the public health risks of bacteria producing extended-spectrum beta-lactamase in foods and food-producing animals (EFSA-Q-2010-00812).

Cases of infections due to bacteria that are totally or almost totally resistant to available antibiotics are increasingly being reported in Europe, included Spain<sup>22-24</sup>. As highlighted in the joint report from ECDC and EMA<sup>6</sup>, the current pipeline of new antibiotics is running

E-mail: dominiquel.monnet@ecdc.europa.eu



**Figure 1.** Correlations between outpatient antibiotic use and resistance in 24 European countries. A) Penicillin consumption vs. penicillin-non susceptible *Streptococcus pneumoniae*. B) Fluoroquinolone consumption vs. fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. Data: EARSS & ESAC, 2008. Spain only reports data on reimbursed antibiotic prescription to ESAC. To better represent antibiotic sales and therefore exposure of the Spanish population to antibiotics correction factors were applied to ESAC data based on a former study<sup>10</sup>. DDD: defined daily doses;  $r$ : Spearman's rank test.

dry, especially for agents to treat infections due to MDR Gram-negative bacteria. In this issue, García-Rey reviews the reasons for the current lack of novel antibiotics in the pipeline<sup>25</sup>. Given it is unlikely that novel antibiotics will be available in the near future, infection control and prudent use of existing antibiotics have become key measures to fight resistant bacteria in Europe and elsewhere.

Good infection control practices, including hand hygiene as well as the screening and isolation of infected patients, are paramount to prevent spread of resistant bacteria. A Council Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare-associated infections was adopted by EU Health Ministers on 9 June 2009 displaying a series of actions in this area<sup>26</sup>. Spain is at the forefront of European initiatives on patient safety. On 3-4 June 2010, the 5<sup>th</sup> International Conference on Patient Safety: Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistance held in Madrid reviewed and discussed global efforts in this area (<http://www.seguridaddelpaciente.es/index.php/lang-es/informacion/eventos/conferencias-internacionales-sp/v-conferencia/programa.html>).

Prudent use of antibiotics is the obvious other strategy that can be used to curb resistance. Campos et al<sup>1</sup> review international strategies as well as examples of successful national public awareness campaigns on the prudent use of antibiotics in EU Member States. Two of these countries showed that repeated campaigns had an effect on antibiotic use and also on resistance<sup>27,28</sup>. Since 2008, European Antibiotic Awareness Day is a European health initiative coordinated by ECDC that offers support to EU Member States by providing specific campaign materials, including a logo, key messages, slogans, visuals, television and web spots and media toolkits, and a platform for exchange of experiences between countries. All materials developed by European Antibiotic Awareness Day are available from a multi-lingual website (<http://antibiotic.ecdc.europa.eu>).

The first edition of the Day on 18 November 2008 focused on the general public and 32 countries participated<sup>29</sup>. In 2009, the Day focused on raising awareness about prudent use of antibiotics among primary care prescribers. In this special issue, Llor<sup>30</sup> reviews the

strategies that can be applied for a more prudent use of antibiotics in primary health care. In the community, a large number of antibiotic prescriptions are for respiratory tract infections in children and Hernández-Merino proposes strategies for the prudent use of antibiotics in paediatric community medicine<sup>31</sup>. As highlighted by Delgado et al<sup>32</sup>, community pharmacists have a key role to play to promote prudent use of antibiotics and prevent self-medication with antibiotics.

This year's European Antibiotic Awareness Day focuses on raising awareness of hospital prescribers about prudent use of antibiotics and specific materials have been developed for this purpose. In this special issue, Cisneros et al<sup>33</sup> review strategies for prudent use of antibiotics in hospitals and Delgado et al<sup>32</sup> highlight the role of hospital pharmacists in this multidisciplinary effort. There is a growing interaction between hospitals and other healthcare facilities such as long-term care facilities and nursing homes. Gudiol reviews the strategies that could contribute to a more prudent use of antibiotics in these facilities taking into account the level of experience and available resources<sup>34</sup>.

Raising awareness about the prudent use of antibiotics is a necessity for the EU and this issue of the journal contributes to European efforts in this area. While the EU is showing the way forward, efforts to curb antibiotic resistance and raise awareness about the prudent use of antibiotics obviously do not stop at Europe. In the U.S., the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) are coordinating the campaign "Get Smart: Know When Antibiotics Work" (<http://www.cdc.gov/getsmart/>), also focused on the general public and healthcare providers. ECDC and the CDC are already working together on their public awareness campaigns on the prudent use of antibiotics which, this year will take place on the same week in November. Last year, the EU and the U.S. agreed to establish a Trans Atlantic Task Force on Antimicrobial Resistance to provide opportunities to learn from one another and suggest areas of future cooperation across the Atlantic (<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/tatfar/pages/index.aspx>). Also the

World Health Organization decided to focus on antimicrobial resistance for the next World Health Day to be held on 7 April 2011 (<http://www.who.int/world-health-day/en/>).

Antibiotic resistance is a moving target. While EU Member States are making progress towards increased awareness about prudent use of antibiotics and the prevention and control of antibiotic-resistant bacteria and healthcare-associated infections, all the issues highlighted in this editorial will certainly remain a challenge in the future. European Antibiotic Awareness Day on 18 November 2011 acts as a reminder that the journey of the EU towards prudent use of antibiotics is not over and that this issue deserves full attention. More information about European Antibiotic Awareness Day can be found at: <http://antibiotic.ecdc.europa.eu>

### Conflict of interests

The author declares he has not any conflict of interests.

### References

- Campos J, Pérez-Vázquez M, Oteo J. Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y los usuarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Supl 4:50-4.
- Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities 2002; L34/13:5.2.2002. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:034:0013:0016:EN:PDF>
- European Commission. Second report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Available from: [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial\\_resistance/key\\_documents/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/key_documents/index_en.htm)
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2008. Bilthoven, The Netherlands: National Institute of Public Health and the Environment, 2009. ISBN: 978-90-6960-236-3. Available from: [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008\\_final\\_tcm61-65020.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf)
- Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Supl 4:28:4-9.
- ECDC/EMA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control & London, European Medicines Agency, 2009. Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
- European Commission. Eurostat. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365:579-87.
- Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1722-30.
- Campos J, Ferech M, Lázaro E, De Abajo F, Oteo J, Stephens P, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:698-701.
- López-Lozano JM, Monnet DL, Yagüe A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;14:21-31.
- Monnet DL, López-Lozano JM, Campillos P, Burgos A, Yagüe A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7 Suppl 5:29-36.
- Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2920-5.
- Lazáro-Bengoa E, De Abago Iglesias FJ, López-Navas A, Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Supl 4:10-6.
- European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). ESAC Yearbook 2008. Antwerp, Belgium: University of Antwerp, 2010. ISBN number: 9789057282911. Available from: [http://www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c="](http://www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c=)ESAC2&n=50036&ct=50033&e=50420
- Llor C, Cots JM. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1345-9.
- Salar Ibáñez L, Eyaralar Riera M, Baixauli fernández V, Fitéw Novellas B, García Cebrián F, Gernás Camacho J. Demanda de antibióticos sin receta en farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España.* 2006;8:173-8.
- Special Eurobarometer 338. Antimicrobial resistance, November-December 2009. Available from: [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial\\_resistance/eurobarometers/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/eurobarometers/index_en.htm)
- Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1496-504.
- Domínguez Rodríguez L, Moreno Romo MA, Porrero Calonge MC, Téllez Peña S. Uso prudente de antimicrobianos y propuestas de mejora en veterinaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Supl 4:40-4.
- Joint opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific Opinion of the European Centre for Disease Prevention and Control; Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards; Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; Scientific Opinion of the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control; Parma, European Food Safety Agency; London, European Medicines Agency & Brussels, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks: 2009. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1372.pdf>
- Falagas ME, Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29:630-6.
- Lepape A, Monnet DL, on behalf of participating members of the European Society of Intensive Care Medicine. Experience of European intensive care physicians with infections due to antibiotic-resistant bacteria, 2009. *Euro Surveill.* 2009;14. pii: 19393.
- Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13. pii: 19045.
- García-Rey C. El papel de la industria farmacéutica. ¿Por qué no se comercializan nuevos antibióticos? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Supl 4:45-9.
- Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections (2009/C 151/01). Official Journal of the European Union, 3.7.2009. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:EN:PDF>
- Anonymous. Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. *Euro Surveill.* 2008;13. pii: 19035.
- Goossens H, Coenen S, Costers M, De Corte S, De Sutter A, Gordts B, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCO). *Euro Surveill.* 2008;13. pii: 19036.
- Earnshaw S, Monnet DL, Duncan B, O'Toole J, Ekdahl K, Goossens H, et al. European Antibiotic Awareness Day, 2008 - the first Europe-wide public information campaign on prudent antibiotic use: methods and survey of activities in participating countries. *Euro Surveill.* 2009;14. pii:19280.
- Llor C. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la atención primaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Supl 4:17-22.
- Hernández-Merino A. Uso prudente de antibióticos: propuestas de mejora desde la pediatría comunitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Supl 4:23-7.
- Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde M, Cayuela A, et al. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Supl 4:28-31.
- Gudiol Munté F. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora en los centros sociosanitarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Supl 4:32-5.
- Delgado Sánchez O, Bautista Palomo J, Sora Ortega M, Moranta Ribas F. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la farmacia comunitaria y hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Supl 4:36-9.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública

Luis Martínez-Martínez<sup>a,b,\*</sup> y Jorge Calvo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Santander, España

<sup>b</sup>Departamento de Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
Resistencia  
Antimicrobianos  
Salud pública

La mayoría de las bacterias contienen genes propios que, de forma natural, causan algún tipo de resistencia a los antimicrobianos. Si, como consecuencia de ello, el microorganismo consigue sobrevivir a las concentraciones de antimicrobianos que se alcanzan *in vivo*, la resistencia adquiere importancia clínica. Los antimicrobianos son capaces de seleccionar individuos o subpoblaciones bacterianas que, de forma natural o adquirida, presentan resistencia a éstos. Las causas de esta resistencia son múltiples, tanto desde el punto de vista genético como bioquímico. Los 2 procesos genéticos claves por los que un microorganismo se hace resistente son la aparición de mutaciones o la adquisición de nuevos genes por transferencia horizontal (fundamentalmente por conjugación, en menor medida por transformación o transducción). Los mecanismos bioquímicos de resistencia incluyen las alteraciones de la permeabilidad, la modificación del antimicrobiano, la modificación, protección o hiperproducción de la diana, la expresión de bombas de expulsión activa y la modificación de ciertas vías metabólicas. La resistencia tiene un impacto múltiple en la asistencia sanitaria: obliga al microbiólogo clínico a disponer de herramientas fiables para reconocer y analizar el problema, disminuye las opciones de tratamiento empírico y dirigido, obliga a emplear antimicrobianos de mayor espectro, contribuye al aumento de la morbimortalidad de causa infecciosa y de los costes de la atención sanitaria, y exige a corto o medio plazo el desarrollo de nuevos antimicrobianos que ayuden a controlar este grave problema.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Development of resistances to antibiotic drugs: causes, consequences and importance to the public health system

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
Resistance  
Antimicrobial agents  
Public health

Most bacteria contain genes involved in natural resistance to antimicrobial agents. Resistance has clinical importance when the organism is able to survive in the presence of *in vivo* concentrations of antimicrobial agents. Antimicrobial agents can select individual bacteria or bacterial populations that present natural or acquired resistance to them. Resistance is due to multiple genetic and biochemical causes. Two of the most important genetic processes in bacterial resistance are mutagenesis and the acquisition of new genes by horizontal transfer (usually by conjugation, and to a lesser extent transformation or transduction). Biochemical mechanisms of resistance include decreased permeability, antimicrobial modification, target change, protection or over-production, expression of efflux pumps and modifications of certain metabolic pathways. Resistance impacts the health care system in many ways: it requires that clinical microbiologists have reliable tools to detect and analyse the problem; it results in reduced options for empirical and targeted antimicrobial treatment; it forces the use of broad-spectrum antimicrobials; it increases infectious morbidity and mortality and health expenses; and it demands new antimicrobials to control this serious problem in the short term.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmartinez@humv.es (L. Martínez-Martínez).

## Introducción

La resistencia a los antimicrobianos es un problema multifactorial, con implicaciones microbiológicas (a nivel básico y en su vertiente clínica), terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública<sup>1</sup>.

Por desgracia, las poblaciones microbianas contienen de forma natural individuos resistentes, circunstancia que es independiente de que se usen o no antimicrobianos<sup>2,3</sup>. En términos generales, los antimicrobianos actúan seleccionando esas poblaciones naturales, o los microorganismos que mediante ciertos eventos genéticos hayan adquirido genes que causan resistencia a dichos agentes. En este sentido, la selección y la diseminación de microorganismos resistentes es una consecuencia, casi ineludible, del empleo de los antimicrobianos.

La resistencia a los antimicrobianos se reconoció al poco tiempo de que estos fármacos comenzasen a emplearse clínicamente. El desarrollo de decenas de nuevos compuestos y sus posteriores modificaciones desde 1950 hasta la década de los años ochenta hizo pensar, falsamente, que el tratamiento de las principales enfermedades infecciosas bacterianas había quedado resuelto. Desde entonces, el incremento de cepas resistentes y de los problemas clínicos causados por éstas ha sido creciente.

La relación entre uso de antimicrobianos y aparición de resistencias se sustenta en varios hechos. Los datos de tendencia histórica de variaciones de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a lo largo del tiempo indican que, en general, los valores de CMI<sub>90</sub> (que inhiben al 90% de una especie o grupo bacteriano) son mayores en la actualidad que en el momento en que se descubrió el compuesto considerado. El patrón de uso de antimicrobianos en un determinado entorno se relaciona habitualmente con el de las resistencias existente en éste (un buen ejemplo es el medio hospitalario y, en su situación extrema, las unidades de cuidados intensivos). En un sentido más restrictivo, los pacientes de quienes se obtienen cepas resistentes han recibido más antimicrobianos que aquellos de los que se obtienen cepas más sensibles.

La secuenciación de los genomas de decenas de bacterias ha contribuido a aclarar el origen de la resistencia natural en diferentes especies<sup>4</sup>, demostrado la presencia de genes de resistencia o la ausencia de genes que codificarían las dianas para algunos antimicrobianos. No se conoce con precisión cuál es el papel real de estos genes intrínsecos, pues algunos de ellos podrían estar relacionados con procesos metabólicos, de expulsión de sustancias nocivas o de señalización, y sólo indirectamente con la resistencia. Cuando la expresión de los mecanismos naturales de resistencia permite al microorganismo sobrevivir en presencia de concentraciones de antimicrobiano que se pueden alcanzar in vivo, el hecho alcanzará importancia clínica. Incluso si la resistencia natural no implicase esta resistencia clínica, sí que podría favorecer la adquisición de nuevos mecanismos más eficaces, que una vez expresados conducirían a un problema clínico.

Con independencia de la resistencia natural expresada por un microorganismo concreto, éste podrá hacerse resistente cuando surjan mutaciones en algunos de sus propios genes o tras adquirir uno o más genes procedentes de otra bacteria resistente. Hablamos en este caso de resistencia adquirida, que supone probablemente la de mayor importancia clínica. Hay numerosos estudios, publicados sobre todo durante las 2 últimas décadas, que indican que la resistencia observada en infinidad de microorganismos clínicamente relevantes es la consecuencia de la expresión simultánea, incluso coordinada, de múltiples mecanismos, tanto naturales como adquiridos<sup>5</sup>.

## Definición de resistencia

En general, la resistencia de trascendencia clínica se define mediante las técnicas de antibiograma, con las cuales se establece de forma cuantitativa la actividad in vitro de los antimicrobianos.

Estos ensayos permiten definir la CMI, que es la cantidad de antimicrobiano (expresada en mg/l o en µg/ml) capaz de inhibir el crecimiento in vitro de 10<sup>5</sup> bacterias/ml en condiciones estandarizadas. Teniendo en cuenta también aspectos farmacológicos y clínicos, varios comités, como el CLSI en Estados Unidos (<http://www.clsi.org>) y el EUCAST en Europa ([http://www.escmid.org/sites/index\\_f.asp?par=2.4](http://www.escmid.org/sites/index_f.asp?par=2.4)), han definido puntos de corte para establecer categorías clínicas (sensible, intermedio y resistente), que predicen la probabilidad de éxito o de fracaso terapéutico al emplear un determinado antimicrobiano. Alternativamente, la categoría clínica se puede inferir (mediante otros puntos de corte definidos a tal fin) a partir del tamaño del halo de inhibición que produce un disco impregnado con antimicrobiano en un cultivo bacteriano en medio sólido.

Diversos estudios han demostrado que la predicción de fracaso para cepas resistentes es mayor que la predicción de éxito para cepas sensibles. Por ello, y con independencia del valor de la CMI, se han puesto a punto diversos métodos bioquímicos o genéticos que permiten demostrar la existencia de un mecanismo de (alto nivel de) resistencia o del gen o genes que lo codifican. Un resultado positivo permite categorizar directamente al correspondiente microorganismo como resistente. Además, algunos de estos métodos directos de detección de resistencia son más rápidos que las técnicas habituales de antibiograma, lo que aumenta su valor clínico.

Disponemos también de métodos que miden la acción bactericida de los antimicrobianos. De esta forma se puede definir la concentración bactericida mínima (CMB) como la cantidad de antimicrobiano (en mg/l o en µg/ml) que produce la muerte in vitro en condiciones estandarizadas de 10<sup>5</sup> bacterias/ml. Para los antimicrobianos definidos como bactericidas la CMB es igual o sólo algo superior a la CMI, mientras que en los bacteriostáticos la CMB suele ser varias veces superior. Si para un compuesto habitualmente bactericida la CMB frente a un microorganismo es  $\geq 32$  veces el valor de su CMI, se considera que dicho microorganismo es tolerante<sup>6,7</sup>.

## Causas genéticas de las resistencias a los antimicrobianos

El proceso de replicación del ADN no es completamente seguro. Por término medio, se produce una mutación en un gen concreto en aproximadamente 1 de cada 10<sup>8</sup> bacterias de una población. Si el gen mutado proporciona una ventaja competitiva en términos de supervivencia cuando exista un antimicrobiano, la población natural (con el gen salvaje sensible) morirá o se inhibirá, pero la población mutante sobrevivirá y podrá reemplazar a la población original. Éste es el principio básico que explica la capacidad de los antibióticos para seleccionar bacterias resistentes. Aun así, es interesante resaltar el hallazgo reciente de que algunos antimicrobianos (como las quinolonas), al activar la respuesta SOS, aumentan la tasa de mutación y de ese modo, más bien indirecto, favorecen la aparición de mutantes resistentes, tanto a sí mismos como incluso a otros compuestos. Además, esta respuesta favorece la diseminación horizontal de genes de resistencia<sup>8-10</sup>.

En la tabla 1 se recogen ejemplos significativos de resistencia causada por mutaciones en genes de bacterias inicialmente sensibles.

Se conocen 3 mecanismos genéticos básicos de transferencia horizontal de genes de resistencia: conjugación, transformación o transducción. De todos ellos, el más importante, por su frecuencia y sus consecuencias epidemiológicas, es la conjugación<sup>11,12</sup>. El proceso depende de la adquisición por una bacteria inicialmente sensible de uno o más plásmidos que, en el caso que nos ocupa, contienen genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de ADN extracromosómico incapaces de replicarse de forma autónoma. Los denominados plásmidos conjugativos contienen genes responsables de la codificación de proteínas que permiten su transferencia desde bacterias que los poseen a bacterias que carecen de ellos. Los genes plasmídicos de resistencia pueden luego diseminarse a otros elementos genéticos (transposones, integrones) o integrarse en el cromosoma de la bacteria receptora, asegurando su estabilidad.

Algunos otros plásmidos no conjugativos (porque carecen de los genes que permiten su transmisión por conjugación) pueden aprovechar la maquinaria puesta en marcha por un plásmido conjugativo del mismo microorganismo donante para diseminarse a una cepa receptora (plásmidos movilizables). La conjugación puede tener lugar entre individuos de la misma especie o de especies diferentes, con lo que la capacidad de dispersión de los genes de resistencia plasmídicos es enorme.

Los transposones (elementos incapaces de replicarse) codifican una transposasa que les permite transferirse entre diferentes componentes del genoma bacteriano<sup>12</sup>. Al integrarse en plásmidos transferibles, logran su diseminación entre microorganismos. Algunos transposones son también capaces de llevar a cabo un proceso conjugativo. Otros elementos relevantes en la diseminación de la resistencia son los integrones<sup>12</sup>. Existen varios tipos de ellos, pero el más habitual se caracteriza por poseer 2 regiones constantes, correspondientes a los extremos 5' (donde se localiza el gen *int*, que codifica una integrasa) y 3', entre los cuales se insertan uno o más casetes (genes) de resistencia precedidos por un elemento denominado 59 bp. Los integrones pueden formar parte de transposones o plásmidos, elementos que aseguran su movilidad.

En la tabla 2 se recogen diversos ejemplos de mecanismos de resistencia codificados por plásmidos.

La transformación es el proceso por el que algunas bacterias pueden captar ADN de su entorno y mediante recombinación homóloga incorporarlo a su genoma. En comparación con otros procesos, éste tiene un relativo bajo impacto clínico, pues hay pocas bacterias capaces de llevar a cabo transformación natural. Uno de los ejemplos de mayor importancia clínica es la resistencia a  $\beta$ -lactámicos en *Streptococcus pneumoniae* ocasionada por la recombinación entre genes que codifican proteínas fijadoras de penicilina (PBP, *penicillin binding protein*) propios y genes de otros clones (incluso de otros *Streptococcus*) que codifican PBP de baja afinidad<sup>13</sup>. La adquisición de mecanismos de resistencia por transducción está mediada por bacteriófagos. Estos virus pueden incorporar fragmentos de ADN procedentes de un microorganismo que hayan parasitado previamente. Al infectar una nueva bacteria pueden transferir (además de sus propios genes) el ADN bacteriano. Este mecanismo se ha relacionado con la diseminación de algunas  $\beta$ -lactamasas, sobre todo en *Staphylococcus aureus*<sup>14</sup>.

La adquisición de genes de resistencia por un microorganismo inicialmente sensible permitirá a éste alcanzar niveles de resistencia mayores si los genes adquiridos sufren (como ocurre con los genes cromosómicos propios) una o más mutaciones. Probablemente, la infinidad de  $\beta$ -lactamasas plasmídicas existentes (v. más adelante) tiene su origen en las mutaciones de los genes que codifican formas más sencillas de estas enzimas<sup>12</sup>.

### Causas bioquímicas de la resistencia a los antimicrobianos

Los genes de resistencia a los que nos hemos referido en el apartado previo codificarán a nivel bioquímico, directa o indirectamente, los mecanismos responsables de la resistencia. En la tabla 3 se presentan de forma resumida dichos mecanismos.

#### Disminución de la permeabilidad

La penetración de antimicrobianos a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas puede tener lugar a través del lipopolisacárido o a través de las porinas (canales hidrófilos). La pérdida de una o más porinas o su modificación estructural haciéndolas más estrechas (física o funcionalmente) disminuye la penetración de los antimicrobianos<sup>14</sup>. Estas alteraciones pueden afectar a varios grupos de antimicrobianos hidrófilos, como en el caso de la pérdida de porinas en enterobacterias o a un grupo concreto de compuestos, como en el caso de la pérdida de OprD en cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos<sup>15</sup>.

También se han descrito modificaciones del lipopolisacárido como causa de la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de bacterias gramnegativas.

La disminución aislada de la permeabilidad causa un bajo nivel de resistencia (incremento de 2 a 8 veces, por lo general), pero asociada en el mismo microorganismo a otros mecanismos contribuye a un notable aumento del nivel de resistencia.

#### Modificación del antimicrobiano

Se conocen múltiples ejemplos de este mecanismo (tabla 3). Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico, causando resistencia a los compuestos afectados. Se conocen cientos de variantes de este tipo de enzimas<sup>16</sup>. Para una información más deta-

**Tabla 1**  
Ejemplos de resistencia codificada por mutaciones bacterianas

Antimicrobiano	Genes	Mecanismo
Rifampicina	<i>rpoB</i>	Alteración de la subunidad beta de la ARN polimerasa
Estreptomycinina	<i>rpsL</i>	Alteración en proteína del ribosoma
Quinolonas	<i>gyrA, gyrB, parC, parE</i>	Alteraciones en las topoisomerasas de tipo II
Quinolonas, $\beta$ -lactámicos y otros	<i>acrR, mexR</i>	Hiperexpresión de bombas de expulsión (AcrAB-TolC, MexAB-OprM)
Penicilinas, cefalosporinas	<i>ampC</i>	Hiperproducción de la $\beta$ -lactamasa AmpC
Carbapenémicos	<i>oprD</i>	Pérdida de la porina OprD
Oxazolidinonas	<i>rrn</i>	Alteración del 23SARN

**Tabla 2**  
Principales mecanismos de resistencia codificados por plásmidos

Antimicrobiano	Mecanismo	Especies
$\beta$ -lactámicos	$\beta$ -lactamasas	Gramnegativos, grampositivos
Aminoglucósidos	Acetilación, adenilación, fosforilación	Gramnegativos, grampositivos
Aminoglucósidos	Metilación	Gramnegativos
Quinolonas	Protección de la diana	Enterobacterias, grampositivos
Quinolonas	Acetilación	Gramnegativos
Glucopéptidos	Cambio en la diana	<i>Enterococcus</i> spp., otros grampositivos
Macrólidos	Metilación del ARN ribosómico	Grampositivos
Tetraciclinas	Expulsión activa	Gramnegativos, grampositivos
Trimetoprim	Alteración de la dihidrofolato reductasa	Grampositivos, gramnegativos

**Tabla 3**  
Mecanismos bioquímicos de resistencia a los antimicrobianos

Tipo de mecanismo	Ejemplos
Disminución de la permeabilidad	Pérdida de porinas Alteración estructural de porinas Alteración del lipopolisacárido
Modificación del antimicrobiano	$\beta$ -lactamasas Enzimas modificadoras de aminoglucósidos Acetiltransferasa de cloranfenicol Acetilasa de quinolonas
Expulsión activa	Bombas de expulsión activa de corto espectro Bombas de expulsión activa multidroga
Alteración de la diana	Expresión de PBP2a en <i>S. aureus</i> PBPs en mosaico de <i>S. pneumoniae</i> Alteraciones de las topoisomerasas Alteración del peptidoglucano en <i>Enterococcus</i> resistente a glucopéptidos Metilasas ribosómicas
Nuevas vías metabólicas	Auxotrofismo de timina
Protección de la diana	Proteínas de las familias Qnr
Hiperproducción de la diana	Hiperproducción de dihidrofolato sintetasa

llada se puede consultar la página [www.lahey.org](http://www.lahey.org). Las enzimas pueden tener codificación cromosómica o plasmídica, y producirse de forma constitutiva o inducible. Muchos microorganismos (en especial los gramnegativos) poseen genes intrínsecos que codifican enzimas de este tipo. La cantidad y la naturaleza de la enzima producida influyen en el fenotipo de resistencia observado. Algunas enzimas tienen un corto espectro de actividad, mientras que otras ( $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, cefamicinas tipo AmpC, carbapenemasas, etc.) hidrolizan muchos o la práctica totalidad de los  $\beta$ -lactámicos actualmente disponibles.

Algunas  $\beta$ -lactamasas se inhiben por compuestos específicos (como el ácido clavulánico, el tazobactam, etc.), por lo que las combinaciones de ciertos  $\beta$ -lactámicos con dichos inhibidores permiten una acción antibacteriana clínicamente útil<sup>17</sup>. Por desgracia, muchas bacterias tienen resistencia natural a dichas combinaciones, mientras que otras se han hecho resistentes a éstas.

Se conocen varias decenas de enzimas modificadoras de aminoglucósidos, que constituyen el principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos<sup>18</sup>. Estas enzimas llevan a cabo procesos de O-nucleotidilación, O-fosforilización o N-acetilación, y al modificar la estructura del aminoglucósido generan un nuevo compuesto incapaz de inhibir al microorganismo. Una misma enzima puede modificar varios compuestos, y un mismo compuesto puede ser modificado por varias enzimas, por lo que las consecuencias fenotípicas de este mecanismo no son fáciles de inferir.

Otras enzimas de menos relevancia clínica que modifican o hidrolizan sustratos incluyen la acetiltransferasa de cloranfenicol y las que inactivan macrólidos o lincosamidas. Recientemente, se ha descrito también una acetilasa que puede inactivar algunas quinolonas.

#### Eliminación activa

Los microorganismos poseen bombas (proteínas) de expulsión que, mediante consumo de energía, eliminan al medio externo los antimicrobianos que han penetrado en su interior<sup>19</sup>. Estas proteínas se sitúan en la membrana citoplásmica y, en ocasiones, forman parte de un complejo funcional del que participan otras 2 proteínas, una de las cuales actúa como canal por donde se expulsa el antimicrobiano y otra como proteína acopladora. Los genes que codifican estos sistemas tripartitos con frecuencia forman parte de un mismo operón. Algunas bombas sólo eliminan un cierto tipo de sustrato, por ejemplo tetraciclinas. Otras, denominadas genéricamente bombas de expulsión multidroga (quizá las más relevantes en clínica), pueden expulsar diversos tipos de compuestos. En la actualidad se conocen 5 familias de bombas multidroga, que difieren en el modo de obtener energía para su actividad, en su organización estructural y en los sustratos que pueden eliminar<sup>19</sup>.

Como en el caso de las alteraciones de las porinas o del lipopolisacárido, las bombas de expulsión causan, por sí mismas, un moderado incremento en la resistencia, pero la expresión de múltiples bombas o su asociación con otros mecanismos en una misma bacteria puede aumentar la resistencia hasta niveles de trascendencia clínica.

#### Alteración, protección o hiperproducción de la diana

Las modificaciones de la diana de los antimicrobianos son clínicamente relevantes, tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas.

La resistencia a metilicina en *S. aureus* (SARM) es uno de los principales (si no el más importante) de los actuales problemas de resistencia bacteriana a nivel mundial. Está causado por la producción de una PBP nueva (no existe en las cepas sensibles) con muy poca afinidad por los  $\beta$ -lactámicos (PBP2a). El gen que codifica esta proteína es *mecA* y constituye uno de los integrantes de un casete cromosómico denominado SCC (*staphylococcal chromosomal cassette*), que

también puede incluir otros genes de resistencia, lo cual explica la multiresistencia habitual de los SARM<sup>20</sup>. Ciertas cepas de *Streptococcus* (incluyendo *S. pneumoniae*), *Neisseria* (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*) y *Haemophilus influenzae* poseen PBP nuevas, híbridos resultantes de la recombinación de segmentos de otros genes adquiridos por transformación procedentes de bacterias resistentes<sup>13</sup>.

El principal, y mejor estudiado, de los mecanismos de resistencia a quinolonas en cepas clínicas son las alteraciones de la ADN-girasa y de la topoisomerasa IV<sup>21</sup>. Estos cambios son consecuencia de mutaciones en las regiones QRDR (*quinolone-resistance determining region*) de los genes cromosómicos que codifican estas topoisomerasas de tipo II (*gyrA* y *gyrB* para la ADN-girasa, y *parC* y *parE* para la topoisomerasa IV). Una sola mutación causa un bajo nivel de resistencia; la acumulación de mutaciones va incrementando de forma secuencial el nivel de resistencia final.

Se conocen varias metilasas (constitutivas o inducibles) que al metilar ciertos residuos del 23S ARN de la subunidad ribosómica 50S anulan la actividad de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas de clase B<sup>22</sup>. También se han descrito otras mutaciones del ARN que ocasionan resistencia a oxazolidinonas y tetraciclinas, y alteraciones de las proteínas ribosómicas responsables de resistencia a macrólidos, aminoglucósidos y oxazolidinonas.

Otros ejemplos de alteraciones de la diana incluyen las modificaciones del peptidoglucano como causa de resistencia a glucopéptidos en *Enterococcus* (un problema que por ahora es menos relevante en España y otros países europeos que en Estados Unidos), y las alteraciones de la ARN polimerasa que disminuyen la afinidad del antimicrobiano por la enzima debidas a mutaciones puntuales en el gen *rpoB*.

La resistencia a quinolonas mediada por plásmidos que codifican proteínas de las familias Qnr (A, B, C, D, E, S) constituye el ejemplo mejor conocido de resistencia causada por protección de la diana, en este caso de las topoisomerasas de clase II<sup>23</sup>.

Finalmente, y como ejemplos de la hiperproducción de la diana como causa de resistencia, cabe citar el de la resistencia a sulfamidas por hiperproducción de dihidropteroatosintetasa y el de resistencia a trimetoprim por hiperproducción de dihidrofolato reductasa.

#### Nuevas vías metabólicas

Aunque infrecuentes, se conocen mutantes auxotrofos dependientes de timina, que pueden adquirir directamente del medio los sustratos cuya síntesis depende de enzimas inhibidas por sulfamidas. Ello causa resistencia a estos compuestos<sup>24</sup>.

### Consecuencias e importancia de la resistencia en la salud pública

*En la actividad del laboratorio clínico.* En primer lugar, el problema de la resistencia tiene un impacto inmediato en la actividad del laboratorio de microbiología clínica, donde se lleva a cabo la detección del problema. Esta tarea, sin embargo, no siempre es sencilla ni barata, y requiere personal con suficiente formación e infraestructuras mínimas que garanticen la posibilidad de llevar a cabo los estudios pertinentes y el análisis fiable de los resultados obtenidos. Uno de los múltiples ejemplos posibles en este sentido es el de la detección de resistencia causada por  $\beta$ -lactamasas; aunque en muchos casos la trascendencia clínica de la presencia de estas enzimas es clara, subsisten controversias acerca de la utilidad clínica de compuestos que se hidrolizan muy débilmente y sobre las estrategias más adecuadas para detectar estas enzimas. La microbiología clínica debe abordar, además, el estudio molecular de la dispersión de microorganismos resistentes, analizando la relación clonal entre éstos y definiendo los elementos genéticos implicados.

*En diversos ecosistemas.* Los antimicrobianos no sólo se usan en clínica humana (profilaxis y tratamiento), sino también en veterinaria (iguales fines y, además, como promotores del engorde de animales de granja), en agricultura o en otras situaciones más singulares, como el tratamiento de oleoductos. Hay evidencias sólidas de que el ecosistema de las bacterias resistentes forma un nicho único. La selección de resistencias en el medio hospitalario, en la comunidad o en animales, acaba teniendo un impacto en el resto de estos ecosistemas parciales. Es particularmente preocupante la expansión en el medio comunitario, durante los últimos años, de microorganismos resistentes (como enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido o *S. aureus* resistente a meticilina) que tradicionalmente sólo eran importantes a nivel nosocomial. Los movimientos migratorios también pueden estar contribuyendo a la expansión de la resistencia a nivel mundial. Este último fenómeno está siendo particularmente llamativo en el caso de enterobacterias multirresistentes o en la expansión de *M. tuberculosis* resistente a los tuberculostáticos de primera línea o extremadamente resistentes.

*En el incremento de la multirresistencia.* Con frecuencia, las cepas resistentes a una familia de antimicrobianos suelen ser resistentes también a otras familias de compuestos que no están relacionados por sus mecanismos de acción o de resistencia<sup>12,24</sup>. Se ha propuesto, y diversos estudios así lo apoyan, que una bacteria resistente tiene más probabilidades que otra sensible (o incluso menos resistente) de adquirir nuevos genes de resistencia (capitalismo genético de la resistencia)<sup>25</sup>. En un círculo vicioso de difícil ruptura, el uso de tratamientos con antimicrobianos de (muy) amplio espectro o recién introducidos en el mercado, con la intención de minimizar el impacto de la resistencia, acaba seleccionando patógenos de igual o de distinta especie aún más resistentes.

La mayoría de los mecanismos de resistencia supone un coste biológico para el microorganismo<sup>26</sup>. Otros estudios sugieren que las bacterias resistentes a ciertos antimicrobianos (p. ej., las quinolonas) son menos virulentas que las sensibles<sup>27</sup>. Podría esperarse que las bacterias sensibles acabaran ocupando el nicho de sus homólogas resistentes cuando la presión antimicrobiana disminuyese. Aunque hay algunas publicaciones que indican que la disminución o el cese del uso de un determinado grupo de antimicrobianos pueden acompañarse de una disminución paralela de la resistencia<sup>28</sup>, esto no ocurre siempre. Al cabo de un número de generaciones, las bacterias resistentes pueden fijar nuevas mutaciones compensadoras del coste biológico. Además, el uso de un antimicrobiano puede seleccionar cepas resistentes a otros compuestos cuando los marcadores de resistencia dependen del mismo evento genético o bioquímico<sup>29</sup>. Estas razones también ayudan a comprender por qué en ciertos casos las mayores tasas de resistencia no se observan necesariamente con los antimicrobianos más frecuentemente empleados.

*En el impacto clínico.* La resistencia compromete gravemente la eficacia del tratamiento antimicrobiano. La mortalidad de los pacientes que reciben un tratamiento antibiótico adecuado suele ser similar en infecciones causadas por bacterias sensibles que en las causadas por cepas resistentes. Sin embargo, las opciones terapéuticas para bacterias resistentes son menores, y en ocasiones menos eficaces. Varios estudios han demostrado un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado durante las primeras horas, y que el riesgo de esta situación aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia del entorno sanitario considerado<sup>30,31</sup>. Las infecciones por cepas resistentes suelen aparecer en pacientes más graves. Además, la demostración de una cepa resistente disminuye considerablemente las opciones para un tratamiento dirigido correcto, obligando al uso de antimicrobianos con mayor espectro o actividad intrínseca, que podrían haberse reservado para una menor proporción de casos. Las

infecciones por cepas resistentes también se asocian a una mayor estancia hospitalaria. Todo ello, finalmente, contribuye también a que la resistencia incida negativamente en el coste de los servicios sanitarios<sup>32</sup>.

*En el aumento de la colonización.* La selección de cepas resistentes no sólo es importante para un paciente aislado que esté recibiendo antimicrobianos, pues dichas cepas pueden acabar colonizando e infectando a individuos sanos o a pacientes no infectados. Cabe, pues, la diseminación entre unidades del mismo hospital, o entre hospitales de la misma zona<sup>33</sup>, e incluso entre centros de diferentes áreas, en el caso de pacientes trasladados, a veces procedentes de países donde la resistencia supone un problema grave. Además, incluso si no se produce la transmisión de una cepa resistente entre pacientes, algunos de los elementos genéticos responsables de la resistencia pueden transmitirse entre microorganismos, y éstos a su vez a nuevos pacientes. Es obvio, por todo ello, que las consecuencias de la resistencia sobrepasan el ámbito del paciente, para entrar en el de la salud pública.

*En la necesidad de nuevos antibióticos.* Finalmente, el imparable aumento y la diseminación de microorganismos resistentes implican la necesidad de desarrollar a corto y medio plazo nuevos antimicrobianos que puedan ser usados en un entorno de multirresistencia creciente.

Todas estas circunstancias exigen la aplicación de medidas de uso racional de antimicrobianos y de control de infección que contribuyan a frenar la expansión de cepas resistentes, tanto en el hospital como en el medio extrahospitalario.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;12 Suppl:S122-9.
- Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol.* 2010;4:251-9.
- Cantón R. Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 1:20-5.
- Biswas S, Raouf D, Rolain JM. A bioinformatic approach to understanding antibiotic resistance in intracellular bacteria through whole genome analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32:207-20.
- Livermore DM. Introduction: the challenge of multiresistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29 Suppl 3:S1-7.
- Dhar N, McKinney JD. Microbial phenotypic heterogeneity and antibiotic tolerance. *Curr Opin Microbiol.* 2007;10:30-8.
- Lewis K. Persister cells dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:48-56.
- Dörr T, Lewis K, Vulić M. SOS response induces persistence to fluoroquinolones in *Escherichia coli*. *PLoS Genet.* 2009;5:e1000760.
- López E, Elez M, Matic I, Blázquez J. Antibiotic-mediated recombination: ciprofloxacin stimulates SOS-independent recombination of divergent sequences in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol.* 2007;64:83-93.
- Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature.* 2004;427:72-4.
- Llosa M, Gomis-Rüth FX, Coll M, De la Cruz F. Bacterial conjugation: a two-step mechanism for DNA transport. *Mol Microbiol.* 2002;45:1-8.
- Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell.* 2007;128:1037-50.
- Hakenbeck R. Transformation in *Streptococcus pneumoniae*: mosaic genes and the regulation of competence. *Res Microbiol.* 2000;151:453-6.
- Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67:593-656.
- Trias J, Nikaido H. Outer membrane protein D2 catalyzes facilitated diffusion of carbapenems and penems through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:52-7.
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:969-76.
- Martin SI, Kaye KM. Beta-lactam antibiotics: newer formulations and newer agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18:603-19.

18. Kotra LP, Haddad J, Mobashery S. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:3249-56.
19. Paulsen IT. Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution. *Curr Opin Microbiol.* 2003;6:446-51.
20. Berger-Bachi B. Resistance mechanisms of gram-positive bacteria. *Int J Med Microbiol.* 2002;292:27-35.
21. Roberts MC. Resistance to macrolide, lincosamide, streptogramin, ketolide, and oxazolidinone antibiotics. *Mol Biotechnol.* 2004;28:47-62.
22. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:337-41.
23. Martínez-Martínez L, Cano ME, Rodríguez-Martínez JM, Calvo J, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2008;6:685-711.
24. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:119-46.
25. Baquero F. From pieces to patterns: evolutionary engineering in bacterial pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:510-8.
26. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol.* 2010;4:260-71.
27. Martínez-Martínez L, Fernández F, Perea EJ. Relationship between haemolysis production and resistance to fluoroquinolones among clinical isolates of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:277-9.
28. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med.* 1997;337:441-6.
29. Enne VI, Livermore DM, Stephens P, Hall LM. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet.* 2001;357:1325-8.
30. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:855-63.
31. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med.* 2007;35:89-95.
32. Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L; on behalf of the Cast of Resistance Study group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:722-8.
33. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis.* 2002;34:499-503.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea

Eduarne Lázaro-Bengoa<sup>a,\*</sup>, Francisco José de Abajo Iglesias<sup>b</sup>, Antonio López-Navas<sup>a</sup>  
y María Jesús Fernández-Cortizo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

<sup>b</sup>Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Estudio de utilización  
Antibióticos  
Autorización de comercialización  
Registro  
Desarrollo clínico

El elevado uso de antibióticos en la comunidad guarda una relación muy estrecha con el aumento de las resistencias a antimicrobianos. La monitorización del uso de antibióticos es un instrumento fundamental para conocer si se producen o no cambios en las tendencias y, de este modo, orientar más adecuadamente los esfuerzos encaminados a lograr un uso más racional. Durante los últimos 9 años, la oferta de principios activos ha disminuido en España al tiempo que ha aumentado el número de presentaciones de antibióticos. Las presentaciones de especialidades farmacéuticas genéricas alcanzan una cuota de casi el 50% en los subgrupos más utilizados. El uso de antibióticos se mantiene estable o presenta un ligero descenso en función de la unidad de medida (DHD o EHM). Estas diferencias se explican, sobre todo, por la amoxicilina-clavulánico, puesto que en los últimos años se están empleando envases con mayor concentración y mayor número de formas farmacéuticas por envase. Diez principios activos concentran el 80% del uso de antibióticos. A lo largo del período de estudio, más del 50% del uso total de antibióticos es debido a amoxicilina-clavulánico y amoxicilina.

Hay una gran variación estacional en el uso de antibióticos. Los picos de máxima incidencia de gripe se correlacionan con el consumo máximo de antibióticos. Los criterios en los que se fundamenta la autorización de comercialización de medicamentos, los antibióticos incluidos, son criterios de calidad, seguridad y eficacia, cualquiera que sea el procedimiento de registro empleado. Los criterios que dictan el uso que de esos antibióticos se hace en la práctica clínica van más allá del marco puramente regulador. En este sentido, sería deseable contar con guías de práctica clínica de consenso amplio que incorporen criterios para un uso más racional de los antibióticos como, por ejemplo, la prevalencia local de la resistencia.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Keywords:

Utilisation study  
Antibiotics  
Marketing authorisation  
Registration  
Clinical development

### Use of antibiotics in Spain and regulatory framework for clinical development in the European Union

#### ABSTRACT

The high use of antibiotics in the community is closely related to the increase in resistance to antibiotics. Monitoring antibiotic use is a key step to understanding whether trends are changing, and in this way efforts towards more prudent use can be implemented. Over the last 9 years, available active ingredients have decreased in Spain while at the same time the number of antibiotic offerings has increased. Presentations of generic pharmaceutical specialties account for almost 50% of the most frequently used subgroups. The use of antibiotics remains stable or shows a slight decrease depending on the unit of measure (DID or PIM) used. These differences are explained mainly by amoxicillin-clavulanate, since in recent years packages with greater concentrations and greater number of pharmaceutical formulations per package have been used. Ten active ingredients constitute 80% of antibiotic use. Throughout the study period, more than 50% of total antibiotic use was due to amoxicillin-clavulanate and amoxicillin.

Las opiniones expresadas por los autores en el artículo son personales y no deben considerarse como las opiniones de las instituciones en las cuales trabajan.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elazaro@aemps.es (E. Lázaro-Bengoa).

There is significant seasonal variation in the use of antibiotics. Peaks in influenza incidence are correlated with the maximum consumption of antibiotics. The criteria on which the marketing authorisation for medication, including antibiotics, is based are quality, safety and effectiveness, regardless of the registration procedure used. The criteria that dictate the use of these antibiotics in clinical practice go beyond the purely regulatory framework. For this reason, it would be useful to have clinical practice guidelines based on broad consensus that incorporate criteria for a more rational use of antibiotics, such as the local prevalence of resistance.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El elevado uso de antibióticos en la comunidad guarda una relación muy estrecha con el aumento de las resistencias a antimicrobianos<sup>1</sup>. España es uno de los países con mayor tasa de resistencias y con mayor uso de antibióticos. En los últimos años, no obstante, se han intensificado las campañas y los mensajes que llaman a un uso más prudente y racional<sup>2-5</sup>. La monitorización del uso de antibióticos es un instrumento fundamental para conocer si se producen o no cambios en la tendencia de uso y, de este modo, orientar más adecuadamente los esfuerzos. España participa desde el año 2002 en el proyecto europeo ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption)<sup>6</sup>, que tiene éste como uno de sus principales objetivos.

Actualmente, se conoce la existencia de mecanismos de transferencia de resistencia entre bacterias que están dando a lugar a bacterias multirresistentes frente a las cuales disponemos de pocas alternativas terapéuticas. A ello se suma el hecho de que la industria farmacéutica apenas invierte en el desarrollo de nuevos antibacterianos al no ser un mercado rentable. Ante el aumento de bacterias multirresistentes y la disminución de alternativas terapéuticas, la Unión Europea ha establecido como prioridad incentivar el desarrollo de nuevos antibióticos<sup>7</sup>.

En este artículo se presenta la evolución de la oferta y el uso de antibióticos en el ámbito extrahospitalario en España entre 2000 y 2008, y un resumen de las acciones que sobre el impulso al desarrollo y autorización de nuevos antibióticos ha puesto en marcha la Unión Europea.

## Métodos

El uso de antibióticos se obtiene a partir de los datos de facturación de los envases dispensados en las oficinas de farmacia a cargo del Sistema Nacional de Salud. Por lo tanto, queda excluido del estudio el uso intrahospitalario, el uso realizado a través de prescripción privada o mutualidades de funcionario, o la dispensación de antibióticos sin receta médica.

Se ha estudiado el uso de antibióticos de uso sistémico, grupo J01 de la clasificación ATC, entre los años 2000 y 2008.

Los resultados se expresan en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día (DHD)<sup>8</sup>. La dosis diaria definida (DDD) es una unidad técnica de medida que establece el Centro Colaborador para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, y se define como la dosis habitual de mantenimiento en adultos para su principal indicación por día<sup>9</sup>. El uso de las DHD permite la comparación del uso de medicamentos en diferentes regiones y en el tiempo sin que se vea influido por las diferencias de mercado respecto al número de formas farmacéuticas o la concentración de principio activo de los envases. Las DHD son un indicador de la prevalencia de uso de un determinado medicamento en la población. No obstante, es necesario tener en cuenta que infraestima el uso cuando la duración del tratamiento es más corta (p. ej., azitromicina respecto a otros antibióticos) o lo sobrestima cuando las dosis utilizadas son más altas que la DDD (p. ej., amoxicilina-clavulánico). En estos casos, puede tener interés expresar el uso en forma de número de envases por población y período (p. ej., envases por 1.000 habitantes por mes [EHM]).

Los datos de incidencia de gripe se han obtenido de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (Instituto de Salud Carlos III)<sup>10</sup>.

## Antibióticos disponibles

En el año 2000 se disponía en el mercado español de 82 principios activos pertenecientes al grupo de antimicrobianos de uso sistémico. En el año 2008 descendió a 70 principios activos, lo que supone una disminución de la oferta de un 14,6%. Por tanto, se mantiene la tendencia que se había descrito en los años previos<sup>11</sup>. La disminución afecta principalmente a las tetraciclinas (50%). El único subgrupo que aumenta la oferta es el de las cefalosporinas, con la introducción del cefmandol y el cefditoreno (fig. 1A).

El número de presentaciones ha aumentado un 30%, de 1.010 en el año 2000 a 1.315 en 2008. La oferta en cada subgrupo terapéutico no ha sido homogénea. Se ha producido un aumento de las presentaciones de penicilinas (43%), cefalosporinas (5%), macrólidos (91%), quinolonas (27%) y otros antibióticos (18%), en tanto que disminuyen las presentaciones del resto de grupos, tetraciclinas (-34%), anfenicoles (-80%), sulfonamidas (-48%) y aminoglucósidos (-24%) (fig. 1B).

En el año 2000, las presentaciones de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) representaban el 11% de la oferta de antibióticos. En el año 2008 las EFG contribuyen en un 43%, concentrándose fundamentalmente en 6 subgrupos: penicilinas de amplio espectro (48%), penicilinas con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa (56%), cefalosporinas de segunda generación (42%), cefalosporinas de tercera generación (43%), macrólidos (44%) y quinolonas (53%). El uso de estos antibióticos en forma de EFG expresado en DHD fue el 43% del total en el año 2008.

En el subgrupo de penicilinas, se produce un acentuado incremento en la oferta de penicilinas con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa (amoxicilina con ácido clavulánico, fundamentalmente). Se ha duplicado el número de presentaciones en el año 2008 ( $n = 211$ ) respecto al año 2000 ( $n = 102$ ), habiendo superado las 195 presentaciones de penicilinas de amplio espectro.

La oferta de cefalosporinas muestra un ligero aumento de 188 a 199 presentaciones. Se aprecia un descenso de la oferta de cefalosporinas de primera generación (51%) y un aumento de las de segunda (37%) y tercera generación (21%).

## Evolución del uso por subgrupos

El uso de antibióticos se ha mantenido estable, pero con un cierto repunte en los últimos años. El mínimo se alcanzó en el año 2002 con 18,04 DHD y el máximo en el año 2007, con 19,84 DHD (fig. 2A). En cambio, cuando el uso se expresa en envases por 1.000 habitantes por mes se observa un descenso sostenido (fig. 2B).

Estas discrepancias se deben, fundamentalmente, al uso de amoxicilina-clavulánico (DHD: 4,70-7,56; EHM: 22,13-18,75) y se explican por el incremento de la contribución de las presentaciones con mayor concentración de principio activo. En el año 2000, las presentaciones de 875 mg representaban el 22% del número de envases dispensados y no se dispensó ninguno de 1.000 mg. En cambio, en el año 2008 el 36% de los envases dispensados de amoxicilina-clavulánico correspondía a las presentaciones de 875 mg y un 11% a las de 1.000 mg. Esta mayor contribución de las presentaciones de alta con-

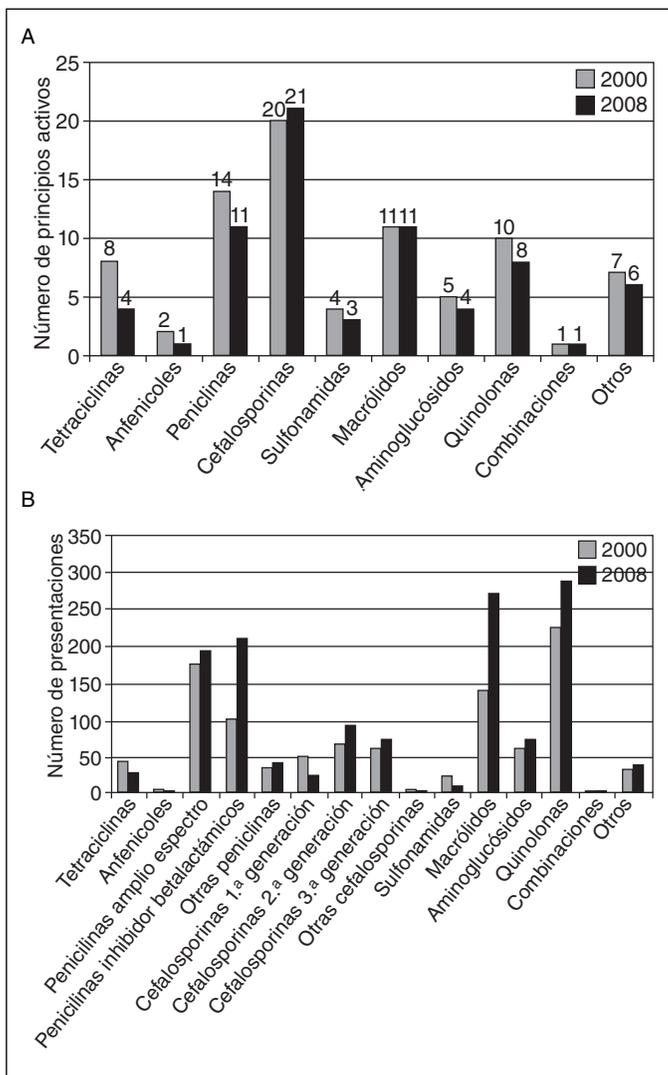


Figura 1. Oferta de antibióticos. A) Principios activos. B) Presentaciones.

centración tiene un impacto importante en el uso expresado con DHD (fig. 3A) e indica que el incremento observado se debe a un aumento en la dosis empleada por paciente y no a un aumento de la población expuesta.

El uso expresado en EHM (fig. 2B) tampoco da una idea fiel de la evolución del uso, dado que a lo largo del período estudiado se ha producido un trasvase en el uso de presentaciones de amoxicilina y de amoxicilina-clavulánico de menor número de formas farmacéuticas por envase (12 cápsulas) a las de mayor número (24 cápsulas), lo cual hace que el uso expresado en EHM en los primeros años de estudio esté sobrestimado y favorezca de forma artificial la tendencia descendiente. Sería preciso, pues, expresar el uso con otras unidades de medida que estuvieran menos influidas por estos cambios para conocer con precisión la evolución del uso.

El consumo de cefalosporinas disminuye debido, fundamentalmente, al menor uso de cefalosporinas de segunda generación, que ha pasado de 1,69 a 1,08 DHD durante los últimos 8 años. El grupo de cefalosporinas de tercera generación, aparentemente, no ha sufrido variaciones relevantes (0,58 DHD en 2000 a 0,56 DHD en 2008). No obstante, se aprecia una disminución progresiva de la utilización de cefixima, siendo ésta más marcada a partir del año 2003, que se ve compensada por el notable incremento del uso de cefditoreno desde su introducción en el año 2004 (fig. 3B).

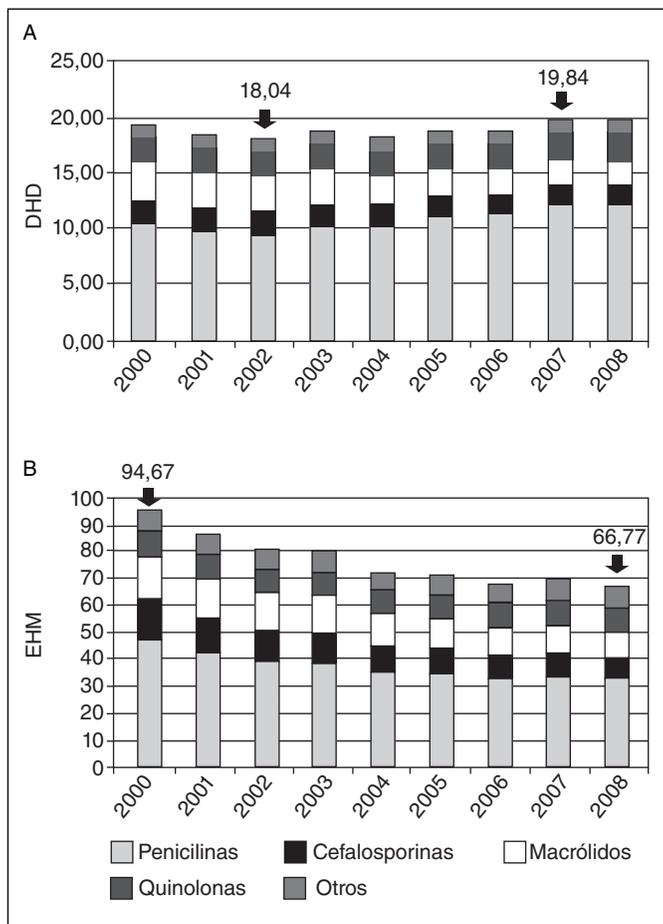


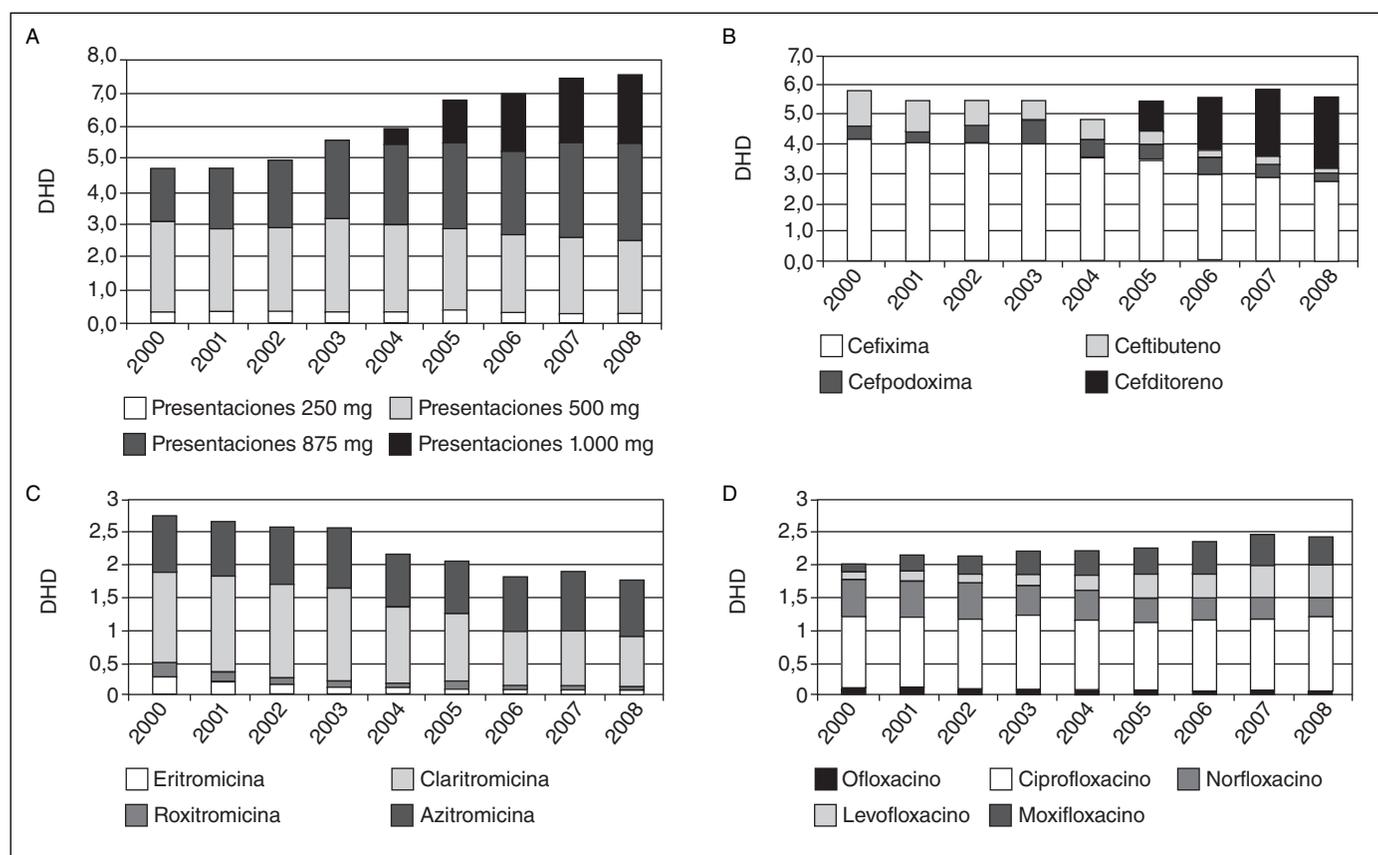
Figura 2. Evolución del uso de antibióticos. A) Expresado en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día (DHD). B) Expresado en número de envases por 1.000 habitantes/mes (EHM).

EL uso de macrólidos ha disminuido un 60% (3,47 a 2,09 DHD), debido en buena medida al descenso de la claritromicina, que ha pasado de 1,42 a 0,80 DHD (pérdida del 56%). El único macrólido cuyo consumo se mantiene es la azitromicina, con una media de 0,83 DHD en el período de estudio, convirtiéndose por primera vez en el año 2008 en el macrólido más utilizado (fig. 3C). Este liderazgo de la azitromicina es todavía más acusado cuando el uso se expresa en EHM, representando en 2008 el 59% de todo el uso de macrólidos (5,69 envases/1.000 habitantes/mes), hecho que se explica por el menor número de DDD necesarias por curso de tratamiento.

El uso de fluoroquinolonas ha aumentado de 2,02 a 2,37 DHD. El consumo de ciprofloxacino se mantiene constante y representa aproximadamente el 50% del subgrupo. El discreto incremento del uso de fluoroquinolonas se debe a una tendencia ascendente en el uso de levofloxacino (de 0,10 a 0,56 DHD), sobre todo a partir del año 2003, y también al incremento del uso de moxifloxacino (de 0,14 a 0,35 DHD), aunque éste parece estabilizarse en los últimos años. En el año 2007 se alcanza el máximo uso de moxifloxacino (0,43 DHD) coincidiendo con el de las fluoroquinolonas (2,41 DHD). El uso de norfloxacino desciende un 50% (de 0,61 a 0,31 DHD) y el del ofloxacino un 66% (de 0,11 a 0,06 DHD) (fig. 3D).

**Principios activos más utilizados**

Los 10 principios activos más utilizados explican más del 80% del uso total de antibióticos en el ámbito extrahospitalario (tabla 1). La



**Figura 3.** Evolución del uso en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día (DHD) de los antibióticos más representativos de cada subgrupo. A) Amoxicilina con ácido clavulánico. B) Cefalosporinas de tercera generación. C) Macrólidos. D) Fluoroquinolonas.

**Tabla 1**

Los 10 antibióticos más utilizados en España

	Año 2000		Año 2008		
	% DHD	% acumulado	% DHD	% acumulado	
Amoxicilina	25,92	25,92	Amoxicilina con ácido clavulánico	38,38	38,38
Amoxicilina con ácido clavulánico	24,39	50,32	Amoxicilina	22,25	60,62
Claritromicina	7,36	57,67	Ciprofloxacino	5,67	66,29
Cefuroxima	6,28	63,95	Cefuroxima	5,07	71,36
Ciprofloxacino	5,46	69,42	Azitromicina	4,36	75,72
Azitromicina	4,19	73,61	Claritromicina	4,07	79,79
Norfloxacino	3,14	76,75	Levofloxacino	2,85	82,65
Cefixima	2,21	78,96	Doxiciclina	2,56	85,21
Espiramicina, combinada con otros antibióticos	2,08	81,04	Moxifloxacino	1,77	86,98
Doxiciclina	2,05	83,09	Norfloxacino	1,56	88,53

DHD: en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día.

mayor contribución se debe a amoxicilina y a amoxicilina-clavulánico. Juntos explican el 50,32% del uso total de antibióticos en el año 2000 y el 60,62% del año 2008. Por otra parte, se han producido cambios notables en el orden: amoxicilina-clavulánico ha pasado a ser el antibiótico más utilizado, con una cuota del 38% del uso total. De la lista de los 10 antibióticos más consumidos en 2008 comparado con el año 2000 se destaca la pérdida de posiciones de amoxicilina, cefuroxima, claritromicina y norfloxacino, y, por el contrario, la ganancia de amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino, azitromicina, doxiciclina, levofloxacino y moxifloxacino. Tanto levofloxacino como moxifloxacino, autorizados en 1998 y 1999, respectivamente, no aparecen en la lista de los 10 antibióticos más consumidos en el año 2000.

### Patrón estacional del uso de antibióticos

El uso de antibióticos en la comunidad en España tiene un marcado carácter estacional presentando el máximo en los meses invernales, con una relación pico-valle media de 10,88 DHD. La estacionalidad afecta fundamentalmente a los antibióticos que se emplean para infecciones de las vías respiratorias, como las penicilinas (relación pico-valle de 6,12 DHD, consumo medio 10,69 DHD), las cefalosporinas (diferencia pico-valle 1,45 DHD, consumo medio 1,91 DHD) y los macrólidos (diferencia pico-valle 2,31 DHD, consumo medio 2,51 DHD).

El uso de amoxicilina-clavulánico presenta una variabilidad estacional menor que la amoxicilina (diferencia pico-valle 2,61 DHD, consumo medio 6,07 DHD frente a diferencia pico-valle 3,53 DHD,

consumo medio 4,28 DHD) (fig. 4A). Este patrón es similar cuando el uso se expresa en EHM (fig. 4B), pero se destaca la ausencia de incremento basal del uso de amoxicilina-clavulánico, que se aprecia de forma muy ostensible cuando el uso se expresa en DHD.

Cuando se compara la incidencia de gripe por 1.000 habitantes y el consumo de antibióticos en DHD, se observa una clara correlación entre los picos de máxima incidencia de gripe y el empleo de antibióticos (fig. 5). El año 2000 fue un año atípico en el que no hubo epidemia de gripe y resulta interesante observar que en ese año se alteró también el patrón del uso estacional de antibióticos, lo que refuerza la estrecha correlación entre la gripe y el uso de antibióticos. No obstante, con los datos disponibles no es posible saber en qué proporción el uso de antibióticos hubiera sido innecesario.

**Registro de antibióticos en España**

Todos los medicamentos, previamente a su comercialización, deben someterse a un procedimiento de registro con el objetivo de obtener una autorización de comercialización por parte de las autoridades sanitarias. Los criterios en los que se fundamenta esta autorización son criterios de calidad, seguridad y eficacia. Los antibióticos no constituyen ninguna excepción en este sentido, a pesar de sus particularidades.

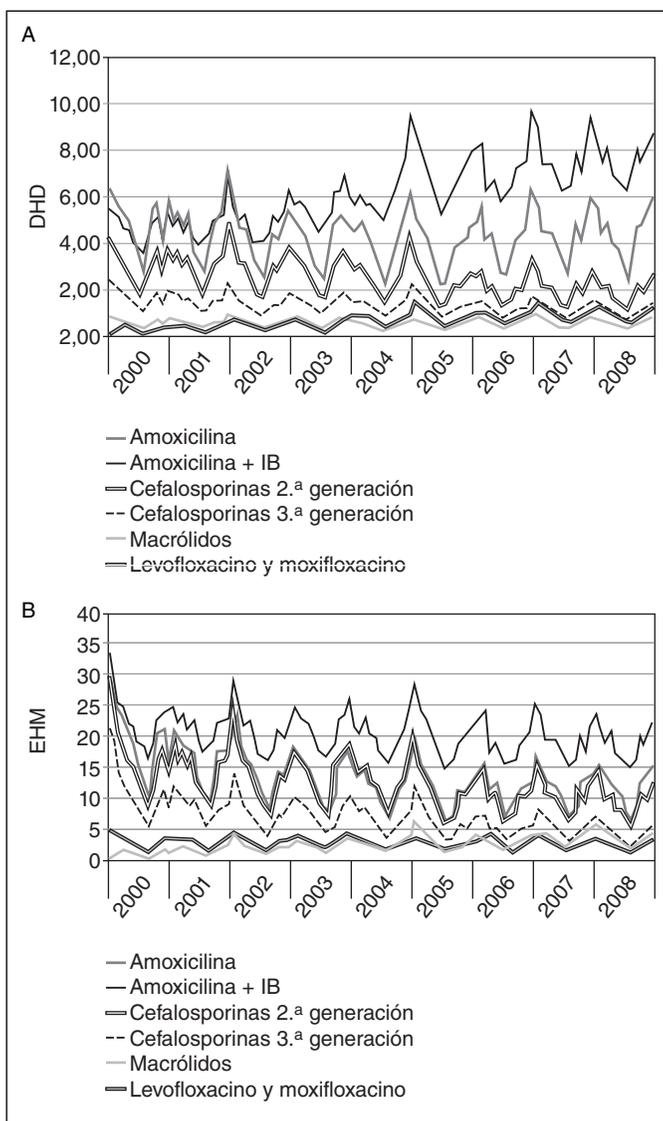
Los procedimientos de registro mediante los cuales un nuevo antibiótico puede obtener la autorización de comercialización en España son 4. Tres son procedimientos comunitarios (procedimiento centralizado, procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado)<sup>12</sup> y 1 es puramente nacional<sup>13</sup>. La mayor parte de los nuevos antibióticos registrados en España en los últimos 5 años ha seguido un procedimiento de registro comunitario.

En todos los casos, la autorización de comercialización concluye con un resumen de las características del producto (*summary of product characteristics*) o ficha técnica (FT), que es la información acordada entre el solicitante y las autoridades sanitarias y que los primeros deben distribuir de forma obligatoria entre los profesionales de la salud. La FT específica, entre otra información, cuáles son las indicaciones autorizadas y la posología recomendada. Como consecuencia de las diferencias regionales en la prevalencia de resistencia y de otros factores, el uso de antibióticos en la práctica clínica varía enormemente entre diferentes países. Por tanto, la FT de los antibióticos incluye de forma sistemática la frase “se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos” en la sección 4.1 “Indicaciones terapéuticas”. La autorización incluye también un prospecto paciente (PP) que contiene información similar a la de la FT, pero en términos comprensibles para los pacientes.

Mientras que, por ejemplo, el registro de medicamentos antirretrovirales y antivirales sólo puede hacerse a través del procedimiento centralizado, éste no es el caso de los antibióticos. Este hecho podría conducir a la realización de evaluaciones dispares por parte de las agencias reguladoras de los distintos estados miembros de la Unión Europea. Esto queda en cierta manera mitigado por la existencia de guías comunes que se adoptan en el seno del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, en sus siglas inglesas) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, en sus siglas inglesas) y que, aun teniendo carácter de recomendación, exigen que el desarrollo galénico, preclínico (en especies animales) y clínico se ajuste a unos estándares. Estas guías están disponibles en la página web de la EMA<sup>14</sup>.

**Evaluación clínica de los antibióticos**

El marco común para la evaluación clínica de nuevos antibióticos (o de los que ya están autorizados y solicitan una modificación en las condiciones de autorización, por ejemplo, adición de nuevas indicaciones) lo constituye la guía denominada *Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections*<sup>15</sup>, que se encuentra actualmente en fase de borrador debido a su re-



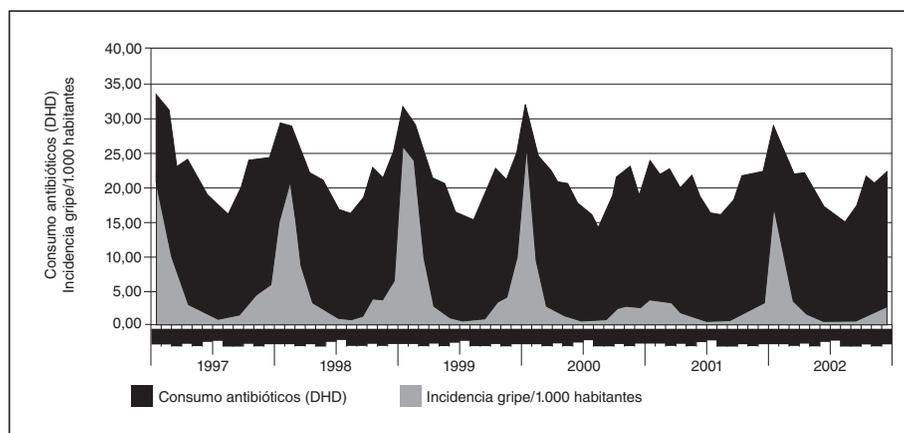
**Figura 4.** Variabilidad estacional de antibióticos por subgrupos. A) Expresado en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día (DHD). B) Expresado en envases por 1.000 habitantes/mes (EHM).

ciente revisión. El otro documento de referencia en la evaluación de nuevos antibióticos es el llamado *Points to Consider on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antibacterial Medicinal Products*<sup>16</sup>, que establece los principios de la relación farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD), así como el modelado y la simulación.

La información acerca de la prevalencia de resistencia generada por la red de vigilancia epidemiológica EARSS<sup>17</sup>, así como la disponibilidad de puntos de corte de sensibilidad publicados por EUCAST<sup>18</sup>, ha facilitado enormemente la evaluación clínica de los antibióticos. En el marco del procedimiento centralizado, además, se ha establecido un acuerdo de colaboración entre EMA/CHMP y EUCAST para que este último determine los puntos de corte de sensibilidad si el solicitante (compañía farmacéutica) está de acuerdo<sup>19</sup>.

*Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections*

Esta guía considera los datos microbiológicos y clínicos necesarios para avalar la eficacia y seguridad de los agentes antibacterianos en



**Figura 5.** Consumo de antibióticos e incidencia de gripe. DHD: dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día.

las indicaciones solicitadas, así como los regímenes posológicos y duración del tratamiento y el diseño y la redacción de algunas secciones de la FT.

Desde el punto de vista microbiológico, es necesaria la caracterización precisa del mecanismo de acción, ya que ello permitirá anticipar posibles mecanismos de resistencia así como la posibilidad de resistencia cruzada, aspectos ambos que necesitan investigarse de forma específica. Antes de la comercialización y, por tanto, del uso generalizado de un nuevo antibiótico en la práctica clínica, es poco probable encontrarse con aislados microbiológicos con resistencia franca (excepto aquellos con resistencia intrínseca), aunque ya se pueden identificar microorganismos con sensibilidad disminuida. Por ello, en la etapa posterior a la comercialización, la guía indica la necesidad de realizar estudios que valoren la aparición de resistencia/disminución de sensibilidad entre los microorganismos relevantes para las indicaciones autorizadas.

La relación PK/PD junto con el modelado y la simulación se reconocen como aspectos fundamentales de cara a identificar la dosis e intervalo de administración más apropiados, así como para establecer los puntos de corte en las pruebas de sensibilidad. Si la relación PK/PD está bien caracterizada y los análisis son convincentes, se considera aceptable la omisión de estudios formales de búsqueda de dosis y pasan directamente a evaluar uno o muy pocos regímenes específicos en los ensayos confirmatorios de eficacia. Una limitación clara de esta aproximación es la poca información que la relación PK/PD ofrece sobre la duración óptima del tratamiento.

En general, se espera que para indicaciones comunes, como neumonía adquirida en la comunidad, infecciones de piel y partes blandas, etc., se presenten 2 ensayos clínicos aleatorizados, controlados con comparador activo y, siempre que sea posible, doble ciego. Se trata, generalmente, de ensayos de no inferioridad con un tamaño de delta que debe justificarse. La comparación frente a placebo en términos de superioridad se prevé en infecciones como la sinusitis aguda, en las que en el uso de antibióticos no ha demostrado de forma consistente superioridad frente a placebo. Un aspecto relevante de la evaluación de los ensayos confirmatorios de eficacia es si los criterios de inclusión y exclusión definen una población con la infección que se estudia y que requiera tratamiento antibiótico por la vía de administración especificada. Por ejemplo, que la indicación solicitada se califique como “complicada” no es necesariamente sinónimo de que se requiera tratamiento por vía intravenosa. Asimismo, la población de ensayo debe permitir la generalización de los resultados en ella observados a la población general en términos de la presencia de comorbilidad, gravedad de la infección, características demográficas como edad, etc. En caso contrario, las limitaciones de la población incluida en los ensayos han de quedar reflejadas en la FT.

La evaluación de la seguridad debe incluir una evaluación global de los datos generados en cada una de las indicaciones a estudio y

frente al comparador usado en cada una de ellas. La realización de una visita de seguimiento programada con posterioridad a la finalización del tratamiento permite comprobar si los acontecimientos adversos que han ocurrido se han resuelto, así como detectar la aparición de acontecimientos adversos tardíos como, por ejemplo, la colitis pseudomembranosa.

## Conclusiones

Los criterios en los que se fundamenta la autorización de comercialización que las autoridades sanitarias conceden a los medicamentos son criterios de calidad, seguridad y eficacia. La FT indica cuáles son las condiciones de autorización. Sin embargo, el uso que en la práctica clínica se hace de los antibióticos en cada país responde a factores que van más allá de las consideraciones que se hacen durante el proceso de registro. En España, el uso de antibióticos de amplio espectro, especialmente amoxicilina-clavulánico, es elevado en comparación con otros países de la UE y habría que analizar si hay factores epidemiológicos que justifiquen dicho patrón de uso. Al menos para las infecciones más prevalentes sería deseable contar con guías de práctica clínica de consenso amplio. Esto no sólo daría un mayor sentido a la recomendación que de forma sistemática se incluye en la FT de los antibióticos acerca de la necesidad de atender a las guías oficiales, sino que además y fundamentalmente incorporaría criterios para un uso más racional de los antibióticos como, por ejemplo, la prevalencia local de resistencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer las contribuciones a los estudios de utilización de antibióticos de José Campos (ISCIII, coordinador de ESAC en España), Dolores Montero y Cristina Avendaño (AEMPS).

## Bibliografía

- Goosens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elsevier M; for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365:579-87.
- Campaña 2006. Uso responsable de los antibióticos. Ministerio de Sanidad y Política Social, España. Disponible en: <http://www.msc.es/campanas/campanas06/Antibioticos.htm>
- Campaña 2007. Uso responsable de los antibióticos. Ministerio de Sanidad y Política Social, España. Disponible en: <http://www.antibioticos.msc.es/home.html>
- Huttner B, Goosen H. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:17-31.

5. ECDC: European Antibiotic awareness day. Country activities. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/eaad/activities/Pages/countryActivities.aspx>
6. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). Disponible en: <http://app.esac.ua.ac.be/public/>
7. Access to effective antibiotics –a prerequisite for modern health care. Disponible en: <http://www.sweden.gov.se/content/1/c6/12/98/23/46d853b7.pdf>
8. García-Iñesta A. Estudios de utilización de medicamentos en España y análisis de la situación farmacoterapéutica. En: Instituto Nacional de la Salud, editor. Estudios de utilización de medicamentos. Madrid: Instituto Nacional de la Salud; 1988. p. 15-8.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
10. Vigilancia epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_boletines.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_boletines.jsp)
11. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:561-8.
12. Procedures for evaluating medicinal products and granting marketing authorisation. Disponible en: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/authorisation-procedures\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/authorisation-procedures_en.htm)
13. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE núm. 267, de 7 noviembre [RCL 2007, 2011]). Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl\\_2007\\_2011-2008-1.pdf](http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007_2011-2008-1.pdf)
14. Agencia Europea de Medicamentos. EMA. Scientific Guidelines for Human Medicinal Products. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/background.htm>
15. Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/055895endraftrev2.pdf>
16. Points to Consider on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antibacterial Medicinal Products (CPMP/EWP/2655/99). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/265599en.pdf>
17. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS. Disponible en: <http://www.rivm.nl/earss/>
18. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Disponible en: <http://www.eucast.org/>
19. Harmonisation of European Breakpoints set by EMEA/CHMP and EUCAST. Disponible en: [http://www.eucast.org/information\\_for\\_industry](http://www.eucast.org/information_for_industry)



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la atención primaria

Carles Llor

Centro de Salud Jaume I, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**

Atención primaria  
Prescripción diferida de antibióticos  
Pruebas de diagnóstico rápido  
Uso racional

Una tercera parte de las consultas en atención primaria (AP) obedece a una enfermedad infecciosa y en más de la mitad de éstas se debe a una infección del tracto respiratorio. Los datos procedentes de la historia clínica y de la exploración física no ayudan, en la mayoría de las ocasiones, a discernir si la etiología de la infección es bacteriana o no y, en caso de duda, el médico de familia acostumbra a prescribir antibióticos a pesar del efecto marginal de estos medicamentos en la mayoría de las infecciones respiratorias. Además, los médicos de AP sobrestimamos la proporción de pacientes con infecciones que esperan recibir un antibiótico y, a menudo, esta percepción resulta ser errónea basándose en la literatura científica. Además, las expectativas de los pacientes suelen basarse en falsas asunciones o experiencias de consultas previas. Distintas estrategias han resultado ser útiles para hacer un uso más prudente de antibióticos en AP. La prescripción diferida de antibióticos se recomienda principalmente en infecciones no graves de supuesta etiología viral en los pacientes que manifiestan su preferencia por recibir antibióticos. La mejora de las habilidades comunicativas también ha mostrado ser útil para reducir la prescripción antibiótica así como la utilización de pruebas de diagnóstico rápido en la consulta, principalmente técnicas antigénicas rápidas para el diagnóstico de la faringitis estreptocócica y la determinación de la proteína C reactiva. Los resultados del estudio Happy Audit, realizado recientemente en nuestro país, así lo confirman.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement in the primary health care system

#### ABSTRACT

**Keywords:**

Primary health care  
Delayed prescription of antibiotics  
Rapid diagnostic tests  
Prudent use

A third of all primary care (PC) visits are due to infectious diseases and more than half of these are due to respiratory tract infections. In most cases, data from the clinical history and physical examinations do not help discern whether the aetiology of the infection is bacterial or not and, when in doubt, the family doctor tends to prescribe antibiotics despite the marginal effect that these drugs have on most respiratory infections. Moreover, PC physicians overestimate the proportion of patients with infections who expect to receive antibiotics and according to the scientific literature this perception is often wrong. In addition, patient expectations are often based on false assumptions or experiences from previous visits. Various strategies have proven useful in promoting more prudent use of antibiotics in PC. Delayed prescription of antibiotics is recommended mainly in non-serious infections of suspected viral aetiology in patients who express a preference for antibiotics. Improving communication skills has also proven useful in reducing prescriptions of antibiotics as has the use of rapid diagnostic tests in the doctor's office, mainly rapid antigen techniques for diagnosis of strep throat and determination of C-reactive protein. The results of the Happy Audit study recently conducted in Spain confirm these findings.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Una tercera parte de las consultas de atención primaria (AP) está relacionada con las enfermedades infecciosas y algo más de la mitad de éstas obedece a infecciones del tracto respiratorio<sup>1</sup>. La mayor parte de estas infecciones son autolimitadas y revisiones recientes muestran que la efectividad de los antibióticos es marginal en el catarro común<sup>2</sup>, la faringoamigdalitis<sup>3</sup>, la bronquitis aguda<sup>4</sup>, la otitis media<sup>5</sup> y la sinusitis<sup>6</sup>. Sin embargo, en estas 2 últimas infecciones los médicos de familia españoles prescribimos antibióticos en más del 80% de las ocasiones, pero también en más de la mitad de las faringoamigdalitis y de las bronquitis agudas<sup>7</sup>. Como la mayor parte de las prescripciones de antibióticos se realizan en el medio comunitario, concretamente en más del 90% de los casos en España<sup>8</sup>, es en este ámbito donde debe priorizarse un uso racional de estos fármacos. Aparte de los problemas conocidos del uso innecesario de antibióticos, este tipo de "medicalización" se asocia a una mayor frecuentación al médico de familia en futuras ocasiones, alimentando las expectativas de los pacientes<sup>9,10</sup>. La mayor parte de médicos de AP está de acuerdo en la existencia de una sobreprescripción de antibióticos en muchas enfermedades infecciosas, pero en general ve complicado cambiar esta práctica<sup>11</sup>. Nuestra mayor preocupación es el paciente que estamos atendiendo, y ante la duda administramos antimicrobianos; si con esta actitud hacemos un uso inapropiado y generamos resistencias en la comunidad, este problema pasa a un segundo plano, aunque recientemente también se ha comprobado que la toma de un antibiótico puede desarrollar resistencias en el propio sujeto a este antibiótico, que puede alargarse hasta 12 meses después de su utilización<sup>12</sup>.

## Variabilidad en la prescripción de antibióticos

Hay una importante variabilidad en la prescripción antibiótica entre países<sup>13</sup>, pero también entre médicos de un mismo país<sup>14</sup>. Factores como la presión asistencial, el poco tiempo de consulta, características de los prescriptores como edad y sexo, situación laboral, años de ejercicio profesional, situación en la empresa, especialidad y factores de la demanda, como la automedicación por parte del paciente, se han descrito para explicar esta variabilidad, pero las más importantes son inherentes a las características propias de la AP.

### *El diagnóstico "clínico" de las infecciones acostumbra a ser incierto*

De todas las características propias de la AP, la principal que explica la variabilidad en la prescripción de antimicrobianos es la incertidumbre diagnóstica<sup>11</sup>. El diagnóstico basado sólo en criterios clínicos acostumbra a ser incierto. En un estudio, un tercio de los facultativos no estaba muy seguro del diagnóstico clínico de sinusitis aguda y sólo en un 40% de los casos que habían diagnosticado de sinusitis, realmente lo presentaba cuando se hacía estudio ecográfico<sup>15</sup>. También es difícil diagnosticar una infección estreptocócica de garganta<sup>16-18</sup> y una otitis media<sup>19</sup>, describiéndose un alto porcentaje de falsos positivos y de variación interobservador. Lo mismo ocurre con las infecciones del tracto respiratorio inferior; en estos casos es fundamental el correcto diagnóstico de la neumonía al tratarse de una infección potencialmente grave. Sin embargo, cuando se utilizan sólo datos de la historia clínica y de la exploración física, su diagnóstico es incierto<sup>20-27</sup> (tabla 1). A esto se le añade la propia realidad de la AP, donde la prevalencia de las infecciones potencialmente graves es más baja que en el medio hospitalario, afectando los valores predictivos positivos y negativos de presentar la enfermedad<sup>28</sup>. Otro aspecto a considerar es el distinto peso que le dan los médicos de AP a los distintos signos y síntomas a la hora de prescribir antibióticos. Así, por ejemplo, los médicos de familia españoles son 28,5 veces más proclives a prescribir antibióticos en la faringoamigdalitis con la presencia de exudado faringoamigdalal y, en cambio, menos de 5

veces más con la presencia de los otros criterios de Centor (fiebre, adenopatías laterocervicales dolorosas y/o ausencia de tos)<sup>7</sup>. En el estudio de Centor et al, en cambio, se otorgaba un peso similar a cada uno de estos criterios de etiología bacteriana<sup>29</sup>. De forma parecida, los médicos españoles dan 14 veces más antibióticos en la bronquitis aguda cuando ésta se acompaña de esputo purulento, pero sólo 1,1 veces más cuando la bronquitis se asocia con disnea. Este mayor peso que los médicos dan a la expectoración purulenta en esta patología contrasta con la evidencia científica de que la purulencia forma parte de la historia natural de una bronquitis y que su presencia no implica una sobreinfección bacteriana en pacientes sin enfermedad pulmonar crónica; desde hace tiempo, sabemos que el tratamiento antibiótico, cuando hay esputo purulento en el marco de una bronquitis aguda, no es más beneficioso que el placebo<sup>4,30</sup>. Esta incertidumbre en la correlación de los signos y síntomas con la etiología de la infección genera duda en el médico, y cuando hay duda acerca de si la infección es bacteriana o no, los facultativos tendemos a prescribir antibióticos<sup>31</sup>. Además, la elevada carga de trabajo obliga al médico a tomar decisiones rápidamente y lleva menos tiempo escribir una receta que dar al paciente una explicación detallada de por qué no está indicado un tratamiento antibiótico<sup>32</sup>.

### *Sobrevaloramos los pacientes que quieren antibióticos*

Otra razón por la que prescribimos inadecuadamente los antibióticos es la impresión que tenemos sobre las expectativas que tienen los pacientes. Muchas veces suponemos que el paciente que presenta un proceso infeccioso espera una receta de antibiótico, y cuando no lo suponemos nos sometemos a las presiones del paciente. Los pacientes hacen sus propias evaluaciones y los problemas surgen cuando no se comentan durante la visita<sup>33</sup>. Se ha observado una asociación entre malentendidos sobre la medicación prescrita y falta de comunicación de los pacientes en la consulta<sup>34</sup>. Sólo una minoría de los que prefieren *no* tomar antibióticos realmente lo expresan<sup>33</sup>. Según un estudio, lo que más desean discutir los pacientes es acerca de lo que piensan del tratamiento<sup>35</sup>. Dada esta incertidumbre y la falta de exploración de las evaluaciones del paciente, los médicos tendemos a anticipar lo que los pacientes quieren. Cuando pensamos que los pacientes quieren medicamentos, somos hasta 10 veces más proclives a prescribirlos<sup>36</sup> y a más del 20% de los pacientes que esperan irse de la consulta sin medicación alguna se les prescribe algo<sup>36,37</sup>. Curiosamente, en un estudio pediátrico se observó que el único predictor significativo de prescripción de antibióticos en infecciones probablemente virales eran las percepciones que tenían los médicos sobre las expectativas de los padres acerca del tratamiento antibiótico<sup>38</sup>. En otro efectuado en población adulta, la presión percibida por los médicos fue el predictor más importante, tanto de prescripción antibiótica como también de derivación y de pedir pruebas complementarias<sup>39</sup>. Curiosamente, esta presión percibida es mayor cuanto menos justificada es la prescripción antibiótica; así, en un estudio en que se incluyeron pacientes con tos, la presión percibida fue mayor cuando la auscultación era normal<sup>40</sup>. Además, las expectativas percibidas por los pacientes sobre el tratamiento antibiótico parecen influir en el propio proceso diagnóstico; los médicos que perciben que los pacientes esperan claramente antibióticos presentan el doble de posibilidades de efectuar un diagnóstico por el cual se justifica el tratamiento antibiótico<sup>41</sup>. A pesar de ello, las expectativas de los pacientes suelen basarse en asunciones poco científicas o experiencias de consultas previas.

### *No comunicamos de forma homogénea la evolución de las infecciones*

Los médicos de familia, en general, no comunicamos siempre de forma clara a los pacientes la evolución del proceso infeccioso que éstos presentan. En cambio, ellos valoran principalmente una información clara cuando presentan una infección. En un estudio, McFar-

**Tabla 1**  
Modelos diagnósticos para la detección de neumonía

Autor y año	Ámbito de estudio	% neumonía	Signos y/o síntomas considerados	Probabilidad de presentar neumonía confirmada radiológicamente
Diehr et al, 1984 <sup>20</sup>	AP	2,6	Fiebre, sudoración nocturna, mialgias, expectoración diaria, frecuencia respiratoria > 25 resp/min y ausencia de rinorrea/odinofagia	6 criterios presentes: 100% de probabilidad de neumonía 4 criterios presentes: 27% de probabilidad de neumonía 1 criterio presente: 9% de probabilidad de neumonía VPP: 17%; VPn: 79%
Melbye et al, 1992 <sup>21</sup>	AP	5	Disnea, dolor torácico, crepitantes y ausencia de catarro/odinofagia	VPP: 24%; VPn: 88%
González Ortiz et al, 1995 <sup>22</sup>	UH	37,6	Auscultación patológica, neutrofilia, dolor pleural y disnea	
Hopstaken et al, 2003 <sup>23</sup>	AP	13,1	Tos seca, temperatura > 38 °C y diarrea	Los 3 signos presentes: 76% de probabilidad de neumonía Los 2 primeros signos presentes: 36% de probabilidad de neumonía Ningún signo presente: 6% de probabilidad de neumonía VPP: 89%; VPn: 66%
Saldías et al, 2007 <sup>24</sup>	UH	34,5	Temperatura > 38 °C, frecuencia respiratoria > 20 resp/min y pulsioximetría < 90%	VPP: 30%; VPn: 99%
Khalil et al, 2007 <sup>25</sup>	UH	10,2	Tos, dolor torácico, disnea, temperatura > 38 °C, frecuencia cardíaca > 100 lat/min, frecuencia respiratoria > 20 resp/min y pulsioximetría < 95%	

AP: atención primaria; UH: urgencias hospital; VPn: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

lane et al observaron que los adultos que visitan a su médico por tos reconsultan menos si reciben una información clara de la historia natural de la enfermedad<sup>42</sup>. Una revisión sistemática pone de manifiesto que un 25% de los pacientes con bronquitis aguda sigue con tos a las 2 semanas<sup>43</sup>. Butler et al grabaron diversas visitas médicas; aunque los médicos de familia evaluados sabían que les grababan sus consultas, sólo en el 37% de las visitas de pacientes con bronquitis aguda se indicaba la evolución del proceso y en la mitad de éstas el médico señalaba que la resolución sería rápida<sup>44</sup>. Esta última actitud es errónea, ya que facilitamos que el paciente vuelva a acudir a la visita por falta de resolución de su sintomatología.

### Estrategias para mejorar el uso apropiado de antibióticos en atención primaria

Se han publicado muchos estudios para conocer el beneficio de distintas estrategias para efectuar un uso más prudente de antibióticos en AP. Según una revisión de la Cochrane Library, los métodos pasivos dirigidos a médicos, como clases, charlas, entrega de folletos o presentaciones de guías, son muy poco efectivos para cambiar los hábitos de prescripción<sup>45</sup>. Los métodos activos dirigidos tanto a médicos como a pacientes, como charlas de discusión, realización de auditorías con discusión posterior, alertas informáticas con recordatorios, asociados o no a folletos informativos para pacientes, son algo más efectivos, con resultados dispares según los estudios, aunque su beneficio es mayor cuando se combinan estrategias que cuando se utilizan de forma única<sup>45</sup>. Los que han mostrado mayor impacto son la prescripción diferida de antibióticos, la utilización de pruebas rápidas en la consulta y las actividades dirigidas a aumentar las habilidades comunicativas de los médicos de AP. Todas estas estrategias deberían asociarse con otras de tipo organizativo de regulación de la demanda y que permitieran al profesional tener más tiempo por consulta. Distintos trabajos efectuados en Reino Unido han mostrado que la reducción en la frecuentación de los pacientes con infecciones respiratorias se asocia con una reducción en la prescripción antibiótica<sup>46</sup>.

#### Prescripción diferida de antibióticos

Consiste en la prescripción de una receta de antibiótico para ser utilizada en caso de que los síntomas persistan o empeoren al cabo

de unos días<sup>47</sup>. Distintos estudios llevados a cabo en Reino Unido han hallado una disminución en la utilización de antibióticos cuando ésta se realiza en las infecciones respiratorias no complicadas<sup>48-50</sup>. En una revisión sistemática de 5 ensayos clínicos, en los que se analizaba el efecto de la prescripción diferida de antibióticos en distintas infecciones del tracto respiratorio, se observó una reducción en la prescripción antibiótica que osciló entre un 24 y un 65%, sin observarse un aumento de complicaciones<sup>51</sup>. En otro estudio, publicado recientemente con infecciones del tracto urinario no complicadas, también se observó una disminución en el consumo antibiótico, pero los pacientes asignados al grupo de prescripción diferida presentaron un 37% de mayor duración de sintomatología que los pacientes asignados a la prescripción inmediata de antibióticos<sup>52</sup>. La prescripción diferida de antibióticos tiene limitaciones, ya que no puede utilizarse cuando hay sospecha de infección grave, como neumonía, en los pacientes que manifiestan reiteradamente que el médico les prescriba un antibiótico y en situaciones en las que el médico considere que no es apropiado prescribir un antibiótico. Además, esta estrategia no ayuda al clínico a estimar la gravedad de la infección ni a distinguir a los pacientes que más se podrían beneficiar del tratamiento antimicrobiano. En nuestro país, se ha visto una disminución de una tercera parte en el consumo de antibióticos con la utilización de esta estrategia<sup>53</sup>, aunque es infrecuente su utilización con los antibióticos en España; de hecho la realizamos con otros tipos de medicamentos y procedemos a ella cuando pensamos que el paciente la prefiere o en otras ocasiones, en las que el paciente la exige y nosotros nos sentimos incómodos de no aceptarlo, como por ejemplo, con la prescripción de antiinflamatorios en las patologías osteoarticulares o de gastroprotección con la toma concomitante de fármacos gastrolesivos.

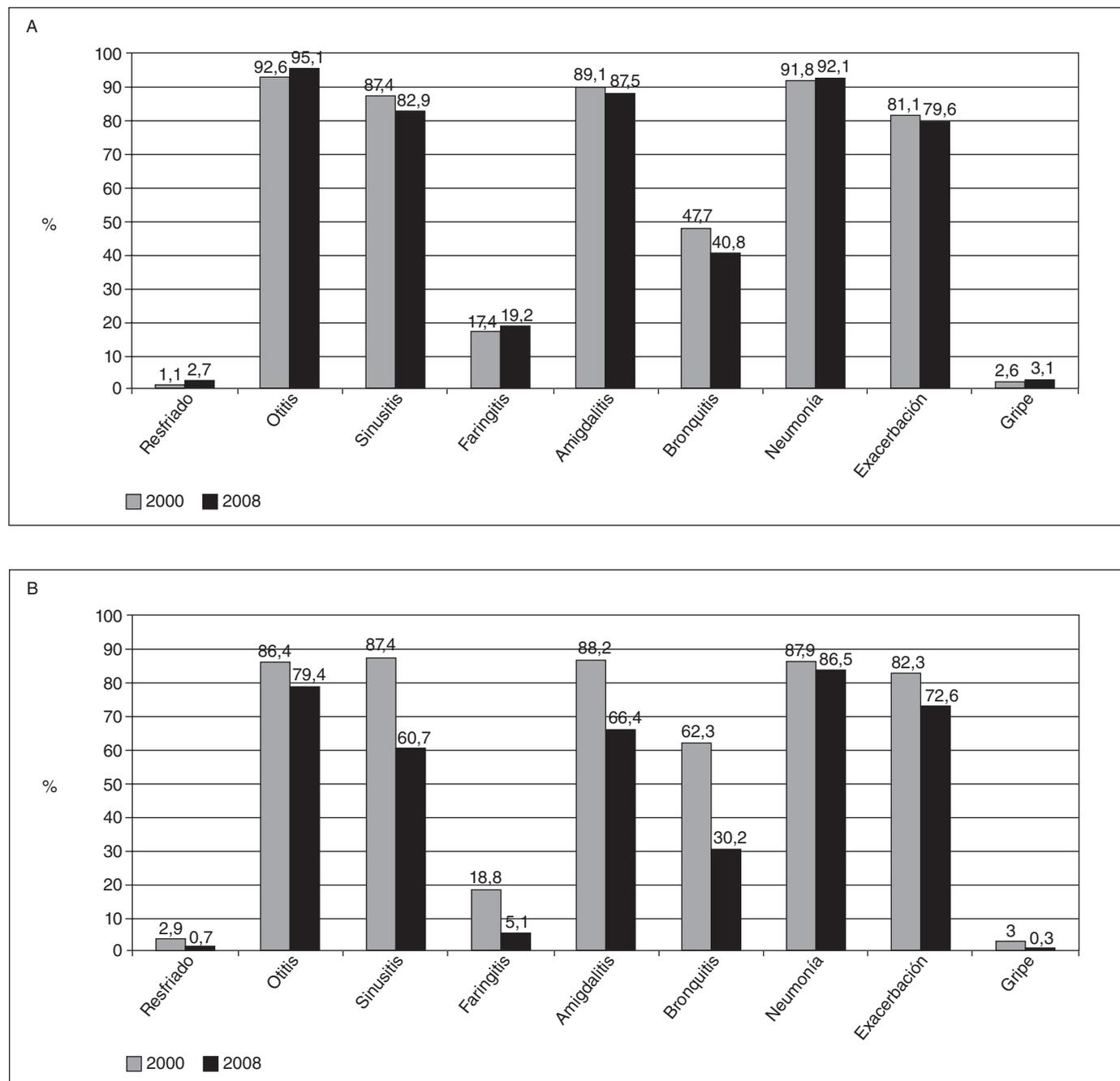
#### Mejora de las habilidades comunicativas en la consulta

Basándose en artículos publicados recientemente, es una de las estrategias más prometedoras. En un ensayo clínico efectuado en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior en 20 consultas de AP de los Países Bajos, se comparó el porcentaje de prescripción antibiótica con la utilización de proteína C reactiva o no en la consulta y la provisión a los médicos de familia de un curso para mejorar las habilidades comunicativas en la consulta o no<sup>54</sup>. El uso de

la prueba rápida se asoció con una menor prescripción antibiótica que cuando ésta no se utilizó (el 31 frente al 53%), pero también los profesionales que habían recibido el curso de habilidades comunicativas redujeron la prescripción antibiótica comparado con los que no lo recibieron (el 27 frente al 54%). Los asignados a ambas intervenciones prescribieron sólo un 23% de antibióticos. Otros trabajos con objetivos parecidos han mostrado resultados similares, pero tanto en los estudios de Altiner et al como de Smeets et al, las diferencias en el porcentaje de prescripción antibiótica entre los grupos de médicos que recibieron cursos para mejorar habilidades comunicativas y los que no, se redujeron cuando los médicos dejaban de recibir esta formación<sup>55,56</sup>.

#### Utilización de pruebas de diagnóstico rápido en la consulta

En la actualidad, la estrategia más prometedora para efectuar un uso más prudente de antibióticos, principalmente en las infecciones del tracto respiratorio, es la utilización de métodos diagnósticos rápidos en la consulta. En las infecciones del tracto respiratorio pueden utilizarse algunas pruebas que, complementadas con los datos de la historia clínica y de la exploración física, ayudan al profesional a conocer mejor la etiología de la infección. Las pruebas rápidas más utilizadas son las pruebas antigénicas rápidas para el diagnóstico de la faringitis por estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A, conocido como StrepA y la determinación de la proteína C reactiva en sangre capilar.



**Figura 1.** Prescripción antibiótica de los médicos españoles participantes en el estudio Happy Audit antes (año 2008) y después de la intervención (año 2009) según diagnósticos. A) Médicos de familia que recibieron la intervención parcial (71 médicos, 4.164 infecciones recogidas en 2008 y 3.687 infecciones recogidas en 2009). B) Médicos de familia que recibieron la intervención total (210 médicos, 10.909 infecciones recogidas en 2008 y 9.073 infecciones recogidas en 2009).

En ambos casos, la técnica es fácil, puede realizarse en la misma consulta del médico junto al paciente y el tiempo en obtener el resultado oscila entre 2 y 4 min. La determinación de la proteína C reactiva, cuando se combina con la historia clínica y la exploración física, ha demostrado disminuir la incertidumbre diagnóstica<sup>57-59</sup> y así poder identificar a los pacientes que probablemente se van a beneficiar del tratamiento antibiótico. Dos trabajos recientes muestran que la prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio inferior disminuye de forma considerable cuando se utiliza la determinación de este marcador en la misma consulta del médico de familia<sup>54,60</sup>. Otro trabajo también mostró resultados similares en la sinusitis, de forma que los médicos que realizaban determinaciones de proteína C reactiva prescribían menos antibióticos que los que no realizaban el test rápido<sup>61</sup>. Esta disminución en la prescripción antibiótica también se ha comprobado con la utilización de las técnicas antigénicas rápidas. En un estudio efectuado en Grecia, los médicos que utilizaban el StrepA prescribían menos antibióticos que los que no lo utilizaban<sup>62</sup>. Aparte de reducir la prescripción de antibióticos, la utilización de estas pruebas rápidas mejora la satisfacción tanto de los pacientes como de los profesionales que las utilizan<sup>60,63</sup>; además, los pacientes cumplen mejor con la medicación antibiótica que cuando se prescriben antibióticos sin realizar ninguna prueba<sup>64</sup>.

### Estudio Happy Audit

Los datos del estudio Happy Audit, con la utilización del StrepA y proteína C reactiva capilar y llevado a cabo en nuestro país en los años 2008 y 2009, muestran resultados similares a los observados en la literatura médica. Se trató de un estudio de intervención dirigida a profesionales que incluía una auditoría con presentación de resultados, discusión de resultados con los participantes, formación en guías de infecciones del tracto respiratorio, folletos de información para los pacientes y utilización de métodos diagnósticos rápidos en la consulta. Este estudio contó con la participación de 281 médicos de familia en 9 comunidades autónomas de España. La metodología del estudio fue sencilla: en una primera fase, se registraron todas las infecciones respiratorias durante 15 días en una plantilla en enero-febrero de 2008 (fase preintervención). Con los resultados globales y de cada investigador se realizaron las actividades de mejora antes comentadas; en una segunda fase, se repitió el mismo registro a principios del año 2009, una vez implementada la intervención elaborada a partir de los problemas de calidad detectados en el primer registro (fase postintervención)<sup>65</sup>. Todos los médicos participantes en el estudio, a excepción de Cataluña, llevaron a cabo la intervención completa planteada en el estudio Happy Audit; en cambio, los médicos catalanes llevaron a cabo toda la intervención menos el taller en métodos diagnósticos ni tampoco se ofrecieron los tests rápidos (intervención parcial). Tal como se observa en la figura 1A, la intervención parcial no modificó el porcentaje de prescripción antibiótica en cada una de las infecciones del tracto respiratorio, mientras que los médicos que recibieron los tests rápidos (intervención completa) sí modificaron su porcentaje de prescripción. Por diagnósticos, las mayores reducciones porcentuales se observaron en las infecciones consideradas mayoritariamente virales: gripe (pasando del 3% en 2008 al 0,3% en 2009), resfriado común (del 2,9 al 0,7%), bronquitis aguda (del 62,3 al 30,2%) y faringitis aguda (del 18,8 al 5,1%) (fig. 1B)<sup>66</sup>. Además, sólo los médicos que recibieron la intervención completa, pero no los que recibieron la parcial, modificaron cualitativamente la prescripción antibiótica. En la tabla 2 se observa la prescripción antibiótica en las infecciones del tracto respiratorio inferior para los médicos que recibieron la intervención completa después de ésta. En ella, puede observarse que la prescripción fue menor cuando se utilizó la determinación de la proteína C reactiva (el 43,9 frente al 61,8%), principalmente cuando las concentraciones de este marcador fueron < 10 mg/l. Estos datos vienen, por lo tanto, a confirmar los resultados de otros estudios y que obedecen a una realidad a la que

**Tabla 2**

Prescripción antibiótica efectuada por los 210 médicos de familia españoles participantes en el estudio Happy Audit después de la intervención completa en las infecciones del tracto respiratorio inferior (se incluyeron bronquitis agudas, exacerbaciones de bronquitis crónicas/enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neumonías)

Utilización de PCR	Prescripción antibiótica, n (%)
No utilización de PCR	2.992/4.840 (61,8)
Utilización de PCR	
0-10 mg/l	35/253 (13,8)
11-20 mg/l	16/28 (57,1)
> 20 mg/l	168/213 (78,9)
Valor no escrito en la plantilla	20/51 (51,0)
Total	239/545 (43,9)

PCR: proteína C reactiva.

AP no debe renunciar, y que recomiendan Finch y Hunter en una reunión de expertos para atajar las resistencias antimicrobianas, que es poder disponer de métodos rápidos en nuestras consultas que nos ayuden a los profesionales a efectuar un uso más racional de los antibióticos<sup>67</sup>.

### Conflicto de intereses

El autor declara haber utilizado para trabajos de investigación métodos diagnósticos rápidos de los laboratorios Leti, Genzyme, Axis-Shield y Orion Diagnostica. Asimismo, declara que Leti sufragó los gastos correspondientes a desplazamiento y alojamiento para la inclusión de un grupo control de médicos en el estudio Happy Audit, le proporcionó alojamiento gratuito en un congreso internacional de respiratorio en atención primaria este último año y financió un estudio titulado FaringoCat, del que el autor forma parte de su comité científico. Declara no haber recibido honorarios de ningún laboratorio de tests rápidos.

### Bibliografía

- Llor C, Hernández S. Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:222-6.
- Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000247.
- Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD000023.
- Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD000245.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Treatment for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000219.
- Young J, De Sutter A, Merenstein D, Van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2008;371:908-14.
- Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, et al; y grupo de estudio Happy Audit España. Prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio y factores predictores de su utilización. *Aten Primaria.* 2010;42:28-35.
- Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria.* 2003;32:42-7.
- Butler CC, Rollnick S, Kinnersley P, Jones A, Stott NCH. Reducing antibiotics for respiratory tract symptoms in primary care; consolidating 'why' and considering 'how'. *Br J Gen Pract.* 1998;48:1865-70.
- Little PS, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth AL. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ.* 1997;315:350-2.
- Butler CC, Rollnick S, Maggs-Rapport F, Pili RM, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ.* 1998;317:637-42.
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic 12 prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2096.
- Bjerrum L, Boada A, Cots JM, Llor C, Fores García D, Gahrn-Hansen B, et al. Respiratory tract infections in general practice: considerable differences in prescribing habits between general practitioners in Denmark and Spain. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:23-8.
- Yagüe A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:78-84.
- Van Duijn NP, Brouwer HJ, Lamberts H. Use of symptoms and signs to diagnose maxillary sinusitis in general practice: comparison with ultrasonography. *BMJ.* 1992;305:684-7.

16. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of Group A streptococcal pharyngitis: A practice guideline. *Clin Infect Dis.* 1997;25:574-83.
17. Commission on Acute Respiratory Diseases. Endemic exudative pharyngitis and tonsillitis. Etiology and clinical characteristics. *JAMA.* 1994;125:1161-9.
18. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA.* 2000;284:2912-8.
19. Van Buchem FL, Peeters MF, Van't Hof MA. Acute otitis media: a new treatment strategy. *BMJ.* 1985;290:1033-7.
20. Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, Krueger L, Walcott B, Tompkins RK. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough—a statistical approach. *J Chronic Dis.* 1992;10:226-33.
21. Melbye H, Straume B, Aasebø U, Dale K. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. Relative importance of typical symptoms and abnormal chest signs evaluated against a radiographic reference standard. *Scand J Prim Health Care.* 1992;10:226-33.
22. González Ortiz MA, Carnicero Bujarrabal M, Varela Entrecanales M. Predicción de la presencia de neumonía en el adulto con fiebre. *Med Clin (Barc).* 1995;105:521-4.
23. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract.* 2003;53:358-64.
24. Saldías P, Cabrera D, De Solminiach I, Hernández P, Gederlini A, Díaz A. Valor predictivo de la historia clínica y examen físico en el diagnóstico de neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Med Chile.* 2007;135:143-52.
25. Khalil A, Kelen G, Rothman RE. A simple screening tool for identification of community-acquired pneumonia in an inner city emergency department. *Emerg Med J.* 2007;24:336-8.
26. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, Boyko EJ. Diagnosing pneumonia by physical examination. *Arch Intern Med.* 1999;159:1082-7.
27. Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, Hissong KK, Leikin JB, Ornato JP, et al. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med.* 1990;113:664-70.
28. Summerton N. Making a diagnosis in primary care: symptoms and context. *Br J Gen Pract.* 2004;54:570-1.
29. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making.* 1981;1:239-46.
30. Stott NC, West RR. Randomised controlled trial of antibiotics in patients with cough and purulent sputum. *Br Med J.* 1976;2:556-9.
31. Miller E, MacKeigan LD, Rosser W, Marshman J. Effects of perceived patient demand on prescribing anti-infective drugs. *CMAJ.* 1999;161:139-42.
32. Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, Vallano A, Guerra L. Assessment of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults. The Spanish Group on Antibiotic Treatments. *J Infect.* 2000;41:73-83.
33. Britten N, Stevenson FA, Barry CA, Barber N, Bradley CP. Misunderstandings in prescribing decisions in general practice: qualitative study. *BMJ.* 2000;320:484-8.
34. Barry CA, Bradley CP, Britten N, Stevenson FA, Barber N. Patients' unvoiced agendas in general practice consultations: qualitative study. *BMJ.* 2000;320:1246-50.
35. Kravitz RL, Cope DW, Bhrany V, Leake B. Internal medicine patients' expectations for care during office visits. *J Gen Intern Med.* 1994;9:75-81.
36. Cockburn J, Pit S. Prescribing behaviour in clinical practice: Patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations – a questionnaire study. *BMJ.* 1997;315:520-3.
37. Britten N, Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey. *BMJ.* 1997;315:1506-10.
38. Mangione-Smith R, McGlynn EA, Elliot MN, Krogstad P, Brook RH. The relationship between perceived parental expectations and pediatrician antimicrobial prescribing behaviour. *Pediatrics.* 1999;103:711-8.
39. Little P, Dorward M, Warner G, Stephens K, Senior J, Moore M. Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral, and prescribing in primary care: nested observational study. *BMJ.* 2004;328:444.
40. Coenen S, Michiels B, Renard D, Denekens J, Van Royen P. Antibiotic prescribing for acute cough: the effect of perceived patient demand. *Br J Gen Pract.* 2006;56:183-90.
41. Vinson DC, Lutz LJ. The effect of parental expectation on treatment of children with a cough: a report from ASPN. *J Fam Pract.* 1993;37:23-7.
42. MacFarlane JT, Holmes WF, Macfarlane RM. Reducing consultations for acute lower respiratory tract illness with an information leaflet: a randomized controlled study of patients in primary care. *Br J Gen Pract.* 1997;47:719-22.
43. Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2003;20:696-705.
44. Butler CC, Rollnick S, Kinnersley P, Tapper-Jones L, Houston H. Communicating about expected course and re-consultation for respiratory tract infections in children: an exploratory study. *Br J Gen Pract.* 2004;54:536-8.
45. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003539.
46. Gulliford M, Latinovic R, Charlton J, Little P, Van Staa T, Ashworth M. Selective decrease in consultations and antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in UK primary care up to 2006. *J Public Health (Oxf).* 2009;31:512-20.
47. Arroll B, Kenealy T, Goodyear-Smith F, Kerse N. Delayed prescriptions. *BMJ.* 2003;327:1361-2.
48. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004417.
49. Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Moore M, Warner G, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:3029-35.
50. Dowell J, Pitkethly M, Bain J, Martin S. A randomised controlled trial of delayed antibiotic prescribing as a strategy for managing uncomplicated respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract.* 2001;51:200-5.
51. Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections? A systematic review. *Br J Gen Pract.* 2003;53:871-7.
52. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c346.
53. Llor C, Hernández S, Calviño O, Moragas A. Prescripción diferida de antibióticos en España. *Med Clin (Barc).* 2005;125:76.
54. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ.* 2009;338:b1374.
55. Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilm S, Wegscheider K, Abholz HH. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:638-44.
56. Smeets HM, Kuyvenhoven MM, Akkerman AE, Welschen I, Schouten GP, Van Essen GA, et al. Intervention with educational outreach at large scale to reduce antibiotics for respiratory tract infections: a controlled before and after study. *Fam Pract.* 2009;26:183-7.
57. Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med.* 2004;116:529-35.
58. Van der Meer V, Neven AK, Van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.* 2005;331:26-9.
59. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract.* 2009;26:10-21.
60. Cals JW, Chot MJC, De Jong SAM, Dinant GJ, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2010;8:124-33.
61. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract.* 2004;54:659-62.
62. Maltezos HC, Tasgris V, Antoniadou A, Galani L, Douros C, Katsarolis I, et al. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1407-12.
63. Kolmos HJ, Little P. Controversies in management: should general practitioners perform diagnostic tests on patients before prescribing antibiotics? *BMJ.* 1999;318:799-802.
64. Llor C, Hernández S, Sierra N, Moragas A, Hernández M, Bayona C. Association between use of rapid antigen detection tests and adherence to antibiotics in suspected streptococcal pharyngitis. *Scand J Prim Health Care.* 2010;28:12-7.
65. Bjerrum L, Munck A, Gahrn-Hansen B, Hansen MP, Llor C, Cots JM, et al. Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield and Use of Antimicrobial Drugs in the Treatment of Respiratory Tract Infections (HAPPY AUDIT). *BMC Fam Pract.* 2010;11:29.
66. Llor C. La utilización de PCR y StrepA en atención primaria reduce la prescripción antibiótica en las infecciones del tracto respiratorio. Barcelona: XXIX Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2009. p. 75.
67. Finch R, Hunter PA. Antibiotic resistance - action to promote new technologies: report of an EU Intergovernmental Conference held in Birmingham, UK 12-13 December 2005. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58 Suppl S1:i3-22.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Uso prudente de antibióticos: propuestas de mejora desde la pediatría comunitaria

Ángel Hernández-Merino

Centro de Salud La Rivota, Servicio Madrileño de Salud, Área 8, Alcorcón, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Antibiótico  
Resistencia a antibióticos  
Atención primaria

Se ha constatado en España un elevado uso de antibióticos y una tasa elevada de resistencias en algunos de los microorganismos más prevalentes; las pruebas indican que ambas variables están relacionadas. La emergencia de agentes con altas tasas de resistencias a los antibióticos constituye un problema clínico, aunque no sólo clínico, de consecuencias potencialmente desastrosas.

La atención primaria y las urgencias pre y hospitalarias son los escenarios donde se prescriben 3 de cada 4 antibióticos en la población infantil, y la mayoría de ellos por infecciones respiratorias; los datos muestran una prescripción elevada e inapropiada según las guías terapéuticas al uso.

Para revertir la situación es necesario poner en marcha intervenciones multilaterales, concertadas y mantenidas en el tiempo. Unas dirigidas a la población y otras a los profesionales. Los primeros deben tener expectativas razonables de los antibióticos apoyadas en información veraz. Los profesionales necesitan formación (autoformación), medios (acceso a las fuentes de información) y tiempo (organización) para poder abordar el problema en toda su complejidad.

Los objetivos de este texto son llamar la atención acerca de la importancia del problema de la resistencia a antibióticos y sus consecuencias clínicas (fracasos terapéuticos), y promover el uso racional de los antibióticos en pediatría, proponiendo algunas medidas que puedan ser puestas en marcha en el ámbito asistencial.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement from the paediatric health community

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Antibiotics  
Antibiotic resistance  
Primary healthcare system

A high use of antibiotics and a high resistance rate in some of the most common microorganisms have been found in Spain; evidence shows they are related. The appearance of organisms with high rates of antibiotic resistance represents a clinical and general problem with possibly catastrophic consequences.

Primary health care and prehospital emergency departments are the places where 3 out of every 4 antibiotics are prescribed for children, most of them for respiratory infections. The data show a high number of inappropriate prescriptions according to standard therapeutic guidelines.

To reverse this situation, it is necessary to implement multilateral and systematic interventions that are sustainable over time; some addressed to the general population and others to healthcare professionals. The general population needs to have reasonable expectations of antibiotics, based on accurate information. Health professionals need training (self-education), means (access to information sources), and time (organisation), to tackle this complex issue.

The goal of this article is to highlight the importance of the problem of antibiotic resistance and its clinical consequences, such as treatment failure, and to promote the prudent use of antibiotics in paediatric care by suggesting measures that can be implemented in the healthcare system.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción y objetivos

En España se ha constatado un elevado uso de antibióticos y una elevada tasa de resistencias<sup>1-3</sup>. En los últimos años, la resistencia a los antibióticos se ha transformado en un problema de salud pública de la máxima importancia<sup>4</sup>.

Una parte importante de las prescripciones de antibióticos se hace para el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas en la población infantil en la pediatría primaria y las urgencias pre y hospitalarias<sup>5</sup>. Algunos de los microorganismos comunes en la población pediátrica (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) presentan tasas elevadas de resistencia a las más importantes familias de antibióticos<sup>2,3</sup>. Estos hechos destacan la importancia del papel de los pediatras de atención primaria (AP) para afrontar este problema.

Los objetivos de este texto son llamar a la reflexión acerca de la importancia del problema de la resistencia a antibióticos y sus consecuencias clínicas (fracasos terapéuticos) y promover el uso racional de los antibióticos en pediatría, proponiendo algunas medidas que puedan ser puestas en marcha en la atención pediátrica.

## Consumo de antibióticos en pediatría: cuánto y cómo

Hay poca información acerca del consumo de antibióticos en pediatría de AP en España. El banco de datos de BIFAP (base de datos informatizada de registros médicos de atención primaria)<sup>6</sup> reúne datos del consumo de antibióticos en AP en los últimos años y, aun contando con algunas limitaciones inherentes a su estructura, ofrece una información de gran interés. Algunos datos publicados<sup>7,8</sup> muestran que en 2007 la prevalencia del uso de antibióticos en la población infantil era del 38,1%, siendo de hasta el 52,7% entre los niños de 2 a 4 años de edad; también que el 61,5% de todas las prescripciones estaba relacionado con infecciones respiratorias y, en éstas, los antibióticos más usados fueron las penicilinas de amplio espectro (53,7%), penicilinas con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (17,8%) y macrólidos (13,6%). En otros trabajos, la prevalencia de uso de antibióticos registrada ha sido mayor: en España<sup>9</sup> el 56,5-70%; en Dinamarca el 50% en niños de 1-2 años<sup>10</sup>; en Alemania el 42,9% (el 55,8% en niños de 2-3 años)<sup>11</sup>, y en Italia el 52,9% (el 70,4% en niños de 1-2 años)<sup>12</sup>.

La prescripción de antibióticos es inadecuada en muchos casos. Se cuenta con guías y recomendaciones de uso de los antibióticos en las infecciones respiratorias más frecuentes que establecen con claridad sus escasas y precisas indicaciones<sup>13-15</sup> y, sin embargo, se ha constatado la falta de adecuación de la prescripción en la AP<sup>16</sup> y en las urgencias hospitalarias en España<sup>17</sup>.

Además, hay que mencionar la automedicación, que, pese a la regulación y las restricciones a la venta de antibióticos sin prescripción, se comprueba con frecuencia en nuestro medio<sup>18</sup>.

## Elevado consumo de antibióticos y altas tasas de resistencias: ¿se puede cambiar esta situación?

En numerosos estudios hechos en la población infantil<sup>19,20</sup>, se observa que las intervenciones multilaterales, continuadas en el tiempo y dotadas de recursos económicos, logran mejorar el perfil de prescripción de los profesionales y el de consumo de los usuarios. En Francia, una intervención continuada ha logrado una reducción del uso de antibióticos en el período 2002-2007 del 35,8% en niños de 6-15 años, y del 30,1% en los de 0-5 años de edad<sup>21</sup>.

Disminuir el consumo de antibióticos puede conducir a un descenso de resistencias de los microorganismos<sup>22,23</sup>. En Japón, una decidida intervención<sup>23</sup> sobre el consumo de macrólidos redujo la tasa de resistencia de *S. pyogenes* desde el 60 hasta menos del 1%. En Bélgica, disminuyó la tasa de cepas del mismo microorganismo con baja sensibilidad a macrólidos del 17% en 2001 al 2% en 2007 tras una intervención multilateral ambiciosa<sup>24</sup>.

**Tabla 1**

Medidas para reducir la prescripción de antibióticos y las resistencias de los microorganismos causantes de infecciones comunes en la población infantil

Las intervenciones deben ser multilaterales, concertadas, mantenidas en el tiempo y dotadas de recursos económicos. Incluyen:
Deshacer mitos y bulos
Pacientes: los antibióticos curan cualquier infección, previenen complicaciones, son seguros y baratos
Médicos: puede prescribirse un antibiótico por <i>si acaso</i> es eficaz; prescribir un antibiótico a un solo paciente más no tiene importancia; prescribiendo un antibiótico los pacientes consultarán menos
Información y formación de pacientes y usuarios
Sistema sanitario (en su conjunto y no sólo de los profesionales)
Medios de comunicación
Formación de profesionales: el conocimiento
Comunicación médico-paciente: habilidades; tiempo

## Medidas para reducir el consumo de antibióticos

Se trata básicamente de racionalizar el uso de los antibióticos, ajustándolos a sus indicaciones y pautas de administración precisas. Debe destacarse que este objetivo se puede alcanzar sólo si se empeñan esfuerzos, de forma extensa e intensa, de diversos sectores sociales además del de los profesionales.

A continuación se desgranar algunas de estas medidas (tabla 1) que pueden ser abordadas desde el nivel asistencial del médico clínico.

### *Deshacer mitos y bulos en relación con los antibióticos*

Los antibióticos constituyen un verdadero mito<sup>25</sup>. Los pacientes con frecuencia creen que los antibióticos curan cualquier infección, previenen complicaciones y son seguros y baratos. Sabemos que todas estas cualidades referidas genéricamente a los antibióticos son falsas y no debemos desdeñar el valor del consejo y la información en todos los contactos de cada paciente con el sistema sanitario.

En una encuesta europea<sup>26</sup> el 53% de los individuos que toman antibióticos cree que éstos son activos frente a los virus que causan el resfriado. Según la misma encuesta, el 68% de los jóvenes de 15 a 24 años da por buena la afirmación de que los antibióticos son activos frente a los virus.

También entre los profesionales, inexplicablemente, las ideas falsas y bulos están muy extendidos:

- *Prescribir un antibiótico a un solo paciente más no importa.* Se ha observado que ciertas variables están relacionadas con un riesgo mayor para el desarrollo de cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a las penicilinas: uso de  $\beta$ -lactámicos en general; usar dosis bajas, y duración mayor de 5 días<sup>27</sup>. También haber recibido antibióticos en los 2 meses previos, convivencia con 3 o más niños en el domicilio, asistir a colegio/guardería<sup>28</sup>. Cada día de uso de  $\beta$ -lactámicos en los 6 meses previos eleva hasta un 4% el riesgo de ser portador de un neumococo con sensibilidad disminuida<sup>29</sup>. El efecto es mayor en el primer mes, pero puede persistir al menos 1 año<sup>30</sup>.
- *Prescribiendo un antibiótico los pacientes consultarán menos.* Éste es otro de los errores más frecuentes entre los profesionales: creer que prescribiendo un antibiótico, es decir haciendo lo que el médico cree que el paciente quiere y no lo que cree que necesita, se evitan consultas ulteriores. Un estudio reciente<sup>31</sup> muestra que los niños con otitis media y faringitis, y especialmente los menores de 10 años, repiten consulta con mayor probabilidad si se les prescribe un antibiótico. Una explicación pudiera ser que estos pacientes –a los que se les prescribe un antibiótico– reciben menos información y tienen expectativas menos realistas de lo que pueden esperar de la evolución de su enfermedad.

### Formación (sobre todo autoformación): el conocimiento

La formación de los profesionales es un pilar básico. El conocimiento ("sólo se ve si se mira, y sólo se mira si se piensa en ello") abarca la historia natural de la enfermedad, los agentes causantes comunes y su sensibilidad, y las indicaciones de uso de antibióticos (cuál, qué dosis y duración). Tratándose del ámbito de la pediatría general, el objetivo son las infecciones comunes y los microorganismos causantes también más comunes.

Independientemente de que las instituciones y los entornos de trabajo debieran promover la formación y ser fuentes de interés y estímulo, es la autoformación la pieza básica en el engranaje. Para el médico clínico la consulta diaria puede ser fuente de dudas (retos) que le lleven a la búsqueda de respuestas; más allá de las quejas y rutinas diarias, el conocimiento da sentido a las actividades cotidianas. Pero la autoformación exige determinación y esfuerzo<sup>32</sup>.

Las infecciones respiratorias son las más frecuentes en la población infantil y las que más prescripciones de antibióticos acumulan: faringitis aguda, otitis media aguda, catarro/resfriado, laringitis (o laringotraqueítis), bronquitis y bronquiolitis. Por tanto, éstas son el objetivo principal en la formación.

### Papel de las guías clínicas con recomendaciones para la prescripción de antibióticos y las tecnologías de la información y comunicación

La elaboración de directrices y guías de apoyo a los profesionales<sup>13-15</sup> tiene un impacto real sobre el perfil de prescripción de los fármacos en general, y los antibióticos en particular<sup>33-35</sup>. No obstante, una debilidad manifiesta de las guías de prescripción clásicas (en soporte papel) es que suelen estar lejos de los escenarios clínicos reales (los puestos de trabajo, los pacientes), en donde se plantean dudas clínicas que han de resolverse al momento. Las tecnologías de la información y comunicación (TIC) pueden cambiar drásticamente este panorama y multiplicar el impacto de las guías de diagnóstico y prescripción. Los profesionales asistenciales y los puestos de trabajo deben estar conectados a internet.

Las TIC brindan la oportunidad de articular instrumentos de ayuda al diagnóstico y tratamiento para ser usados en tiempo real mediante guías expresamente desarrolladas para difundirse mediante internet. Otra ventaja de las TIC<sup>36,37</sup> es que permiten y facilitan la difusión del conocimiento y la experiencia, y el acceso a éstos sin limitaciones, aspecto de gran importancia en un sistema nacional de salud como el nuestro, basado en la provisión pública de los servicios sanitarios básicos.

Las TIC tienen un impacto claro en la disminución de los costes de prescripción<sup>38,39</sup> y de los errores de dosificación<sup>38-41</sup>, menor uso de antibióticos de amplio espectro<sup>42,43</sup> y uso de pautas de tratamiento empírico más ajustadas a las recomendaciones y guías<sup>38,43</sup>. El uso de las TIC puede constituir una herramienta útil para "hacer todo más fácil para hacerlo mejor"<sup>44</sup>.

### Técnicas rápidas de diagnóstico microbiológico

La faringitis aguda a cualquier edad y la fiebre de origen no claro en lactantes pequeños, se asocian habitualmente al uso de antibióticos. En los 2 casos, el uso de técnicas rápidas para el diagnóstico microbiológico podría discriminar a los pacientes con menor riesgo de infección bacteriana, y reducir el uso de antibióticos y de otras pruebas complementarias en su manejo cotidiano.

La faringitis es uno de los diagnósticos más frecuentes en pediatría primaria y urgencias; la mayoría de los casos son de etiología viral y, sin embargo, 4 de cada 5 casos son tratados con antibióticos<sup>45</sup>. La única etiología tratable con antibióticos es *S. pyogenes*, y los beneficios esperables son la prevención de las complicaciones supurativas (principalmente el absceso periamigdalares) y no supurativas (fiebre reumática y glomerulonefritis), la disminución de la intensidad y du-

**Tabla 2**

Características del "antibiótico ideal" en atención primaria

Eficaz: activo frente al agente causante habitual
Sin efectos adversos relevantes: alto nivel de seguridad
Vía de administración: oral
Factores que mejoran la cumplimentación del tratamiento: absorción no interferida por los alimentos; pauta de dosificación: 1 o 2 dosis al día; duración corta: 4-6 días, y sabor y textura aceptables
Barato

ración de los síntomas, y la reducción de la infectividad y la transmisibilidad. En la actualidad, el tratamiento se inicia de forma empírica en casi todos los casos debido a la escasa capacidad resolutoria del cultivo del exudado faríngeo y a la muy limitada disponibilidad de los tests rápidos de detección de antígenos de *S. pyogenes* en nuestro medio. Algunos autores proponen la extensión del uso de este test con el propósito de reducir el uso inadecuado de antibióticos en estos casos como complemento al juicio clínico (criterios de Centor). Una revisión reciente<sup>46</sup> ha encontrado una sensibilidad de 0,85, una especificidad de 0,96, un valor predictivo positivo del 59,4-97,4% y un valor predictivo negativo del 87,8-98%. Estos resultados parecen avalar que el uso de los tests rápidos de detección de antígenos de *S. pyogenes* puede ser una ayuda considerable en el manejo preciso de la faringitis aguda.

El manejo de los lactantes pequeños febriles incluye, habitualmente, el uso extenso de pruebas complementarias, ingresos hospitalarios y tratamiento con antibióticos sistémicos empíricos por el riesgo de padecer una infección bacteriana grave. El uso de tests rápidos de detección de antígenos virales (virus respiratorios: virus respiratorio sincitial [VRS], gripe, adenovirus, etc.), suficientemente sensibles y específicos, reduciría el uso de pruebas diagnósticas complementarias y antibióticos<sup>47</sup>.

### Uso del antibiótico indicado a la dosis y duración correctas

Al elegir el antibiótico que hay que usar, cuando esté indicado, debe tenerse en cuenta las características que debería reunir el "antibiótico ideal" en AP (tabla 2). El mal cumplimiento de las prescripciones realizadas puede ocasionar fracasos terapéuticos e inducir a la automedicación y, consecuentemente, al uso excesivo e inapropiado.

La prescripción de antibióticos ajustándolos a indicaciones precisas, evitar el uso de dosis bajas y la duración tan corta como sea posible, son medidas claramente relacionadas con menor riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas<sup>27-29</sup>.

### Uso de los antibióticos con propósitos preventivos

El uso de los antibióticos con propósitos preventivos en AP, salvo excepciones puntuales muy precisas, no tiene prácticamente indicaciones claras en la actualidad. Entre las excepciones se pueden señalar: la profilaxis en contactos de meningitis bacterianas; la infección tuberculosa latente; la asplenia anatómica o funcional, y los contactos de tos ferina. Evitar el uso de antibióticos para la profilaxis de infecciones sin pruebas objetivas es un objetivo relevante.

### Táctica de "diferir el uso de una prescripción"

Se ha estudiado el efecto de "diferir" en el comienzo del tratamiento antibiótico sobre el consumo de éstos<sup>48</sup> en casos de tos, otitis media aguda (OMA), faringitis aguda y catarro común. Diferir el uso del antibiótico prescrito en estas situaciones disminuye el consumo de éstos. Salvo en la OMA, la evolución y pronóstico fueron similares en ambos grupos (uso inmediato de antibióticos frente a uso diferido y menor consumo).

En AP es factible llevar a cabo una selección de pacientes en los que plantear la opción de “diferir el uso del antibiótico”, además de las ya clásicas “tratar” o “no tratar” con antibióticos. Es una opción que debe acompañarse de información acerca de qué debe esperarse en cuanto a la evolución de la enfermedad.

### Conclusiones y acciones de mejora

- La AP y las urgencias prehospitalarias son el escenario donde se prescriben 3 de cada 4 antibióticos en la población infantil, y la mayoría de ellos por infecciones respiratorias; prescripción elevada e inapropiada según las guías terapéuticas al uso.
- Para revertir la situación es necesario poner en marcha intervenciones multilaterales, concertadas y mantenidas en el tiempo. Unas dirigidas a la población y otras a los profesionales. Los primeros deben tener expectativas razonables de los antibióticos apoyadas en información veraz. Frente a los mitos y bulos: información y consejo (especialmente entre los jóvenes).
- Los profesionales necesitan formación (sobre todo autoformación), medios (acceso a las fuentes de información fiables) y tiempo (organización) para poder abordar el problema en su complejidad.
- El conocimiento (historia natural de la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento), el acceso a guías y directrices basadas en pruebas, el acceso a internet como herramienta incluso “a la cabecera del paciente”, junto con las medidas de apoyo y de regulación del mercado, son las vías de mejora del problema actual del elevado consumo y resistencias a los antibióticos.
- El uso del test de diagnóstico microbiológico rápido (faringitis aguda por *S. pyogenes*; infección por VRS y gripe) podría contribuir sustancialmente a la reducción del consumo inapropiado de antibióticos.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365:579-87.
2. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). *J Antimicrob Chemother*. 2000;46:959-64.
3. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother*. 2000;46:767-73.
4. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st Century. A clinical super-challenge. *NEJM*. 2009;360:439-43.
5. Lindbaek M. Prescribing antibiotics to patients with acute cough and otitis media. *Br J General Pract*. 2006;56:164-5.
6. BIFAP. Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica [consultado 4-5-2010]. Disponible en: <http://www.bifap.org>
7. Oliva B, Bryant V, Gil M, Timoner J, Álvarez A, De Abajo FJ. Prevalencia de uso de antibióticos en la población pediátrica atendida en Atención Primaria. Estudio en la base de datos BIFAP. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11 Supl 17:e7.
8. Bryant V, Timoner J, Oliva B, Gil M, Alegre P, De Abajo FJ. Análisis de la utilización de antibióticos en población pediátrica con patología respiratoria. Estudio en la base de datos BIFAP. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11 Supl 17:e36.
9. Albañil Ballesteros MR, Calvo Rey C, Sanz Cuesta T. Variación de la prescripción de antibióticos en atención primaria. *An Esp Pediatr*. 2002;57:420-6.
10. Thrane N, Steffensen FH, Mortensen JT, Schonheider HC, Sorensen HT. A population-based study of antibiotic prescription for Danish children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:333-7.
11. Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12:113-20.
12. Resi D, Milandri M, Moro ML; Emilia Romagna Study Group on the Use of Antibiotics in Children. Antibiotic prescriptions in children. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:282-6.
13. American Academy of Pediatrics. Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents for Pediatric Upper Respiratory Tract Infections. *Pediatrics*. 1998;101:163-84.

14. ICSI. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults. January 2008 [consultado 5-5-2010]. Disponible en: <http://www.icsi.org>
15. Guía\_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [consultado 5-5-2010]. Disponible en: [http://www.infecto.org/gipi/guia\\_abe/](http://www.infecto.org/gipi/guia_abe/)
16. Herranz Jordán B, Pérez Martín C. Encuesta sobre la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias pediátricas. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005;7:557-78.
17. Ochoa C, Inglada L, Eiros JM; The Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:751-8.
18. Llor C, Cots JM. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1345-9.
19. Razon Y, Ashkenazi S, Cohen A, Hering E, Amzel S, Babitsky H, et al. Effect of educational intervention on antibiotic prescription practices for upper respiratory infections in children: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:937-40.
20. Welschen I, Kuyvenhoven MM, Hoes AW, Verheij TJM. Effectiveness of a multiple intervention to reduce antibiotic prescribing for respiratory tract symptoms in primary care: randomised controlled trial. *BMJ*. 2004;329:431.
21. Sabuncu E, David J, Berne de-Bauduin C, Pepin S, Leroy M, Boëlle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med*. 2009;6:e1000084.
22. Fujita K, Muroto K, Yoshikawa M, Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A beta-hemolytic streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:1075-8.
23. Low DE. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. *Clin Infect Dis*. 2001;33:S206-12.
24. Goossens H, Coenen S, Costers M, De Corte S, De Sutter A, Gordts B, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Euro Surveill*. 2008;13(46):pii=19036. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19036>
25. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Vigésima segunda edición [consultado 25-5-2010]. Disponible en [http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta?TIPO\\_BUS=3&LEMA=mito](http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta?TIPO_BUS=3&LEMA=mito)
26. European Commission. Antimicrobial Resistance. Eurobarometer 338/Wave 72.5. Luxembourg; TNS Opinion & Social; 2010 [consultado 25-5-2010]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial\\_resistance/docs/ebs\\_338\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/ebs_338_en.pdf)
27. Guillermod D, Carbon C, Balkan B, Geslin P, Lecoer H, Vauzelle-Kervroeden A, et al. Low dosage and long treatment duration of [Beta]-lactam. Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*. 1998;279:365-70.
28. Schrag SJ, Pena C, Fernández J. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. *JAMA*. 2001;286:49-56.
29. Nasrin D, Collignon P, Roberts L, Wilson E, Pilotto S, Douglas M. Effect of beta lactam antibiotic uses in children on resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ*. 2002;324:1-4.
30. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
31. Li J, De A, Ketchum K, Fagnan LJ, Haxby DG, Thomas A. Antimicrobial prescribing for upper respiratory infections and its effect on return visits. *Fam Med*. 2009;41:182-7.
32. Gervas J. Autoformación con la Red de “acompañante”. El ejemplo de la gripe A. *AMF*. 2010;6:72-8.
33. Samore MH, Bateman K, Alder AC, Hannah E, Donnelly S, Stoddard GJ, et al. Clinical decision support and appropriateness of antimicrobial prescribing. A randomised trial. *JAMA*. 2005;294:2305-14.
34. Díaz M, Symons N, Ramundo ML, Christopher NC. Effect of a standardized pharyngitis treatment protocol on use of antibiotics in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:977-81.
35. Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen P, Klaukka T, Mäkelä M, Palva E, et al. The antimicrobial treatment strategies (MIKSTRA) program: a 5-year follow-up of infection-specific antibiotic use in primary health care and the effect of implementation of treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1221-30.
36. Merino Moína M, Bravo Toledo R. *Pediatría 2.0 y van 3* (Internet). En: AEPap ed. *Curso de Actualización Pediatría 2010*. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p. 323-36.
37. Blanco Pérez A, Bravo Acuña J. Los pediatras y la Web 2.0. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2008;10:203-6.
38. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med*. 1998;338:232-8.
39. Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC, Dean JM. Development and impact of a computerized pediatric anti-infective decision support program. *Pediatrics*. 2001;108:e75-85.
40. Devine EB, Hansen RN, Wilson-Norton JL, Lawless NM, Fisk AW, Blough DK, et al. The impact of computerized provider order entry on medication errors in a multispecialty group practice. *J Am Med Assoc*. 2010;303:84-88.
41. Holdsworth MT, Fichtl RE, Raisch DW, Hewryk A, Behta M, Méndez-Rico E, et al. Impact of computerized prescriber order entry on the incidence of adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2007;120:1058-66.
42. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship-reduced consumption of broad-spectrum antibiotics

- using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:608-16.
43. Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, Nielsen AD, Almasreh N, Frank U, et al; on behalf of the TREAT Study Group. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1238-45.
  44. James BC. Making it easy to do it right. *N Eng J Med.* 2001;345:991-3.
  45. Ochoa Sangrador C, Vilela Fernández M, Cueto Baelo M, Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L; y Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:31-40.
  46. Ruiz-Aragón J, Rodríguez López R, Molina Linde JM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de *Streptococcus pyogenes*. Revisión sistemática y meta-análisis. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:391-402.
  47. Mintegi S, García-García JJ, Benito J, Carrasco-Colom J, Gómez B, Hernández-Bou S, et al. Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:1026-8.
  48. Spurling GKP, Del Mar C, Dooley L, Foxlee R. Administración diferida de antibióticos para las infecciones respiratorias (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3 Art no. CD004417. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria

José Miguel Cisneros<sup>a,\*</sup>, Carlos Ortiz-Leyba<sup>b</sup>, José Antonio Lepe<sup>a</sup>, Ignacio Obando<sup>c</sup>, Manuel Conde<sup>a</sup>, Aurelio Cayuela<sup>d</sup> y María Victoria Gil<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

<sup>b</sup>Unidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

<sup>c</sup>Unidad Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

<sup>d</sup>Servicio de Documentación Clínica Avanzada, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

<sup>e</sup>Unidad Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Antimicrobiano  
Administración de antimicrobianos  
Resistencia a los medicamentos

En el hospital, y dentro de él en las unidades de cuidados intensivos, se concentra la mayor densidad de consumo de antimicrobianos. La calidad del uso de antimicrobianos no es óptima, hasta el 50% de las prescripciones son innecesarias o inapropiadas. Las consecuencias del uso inapropiado son muy graves, incrementa la mortalidad y la morbilidad de los pacientes, y las resistencias microbianas. Y la razón fundamental del uso inapropiado es el conocimiento insuficiente de la cada vez más ingente y compleja información acerca del diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Hay acuerdo general en la necesidad de mejorar el uso de antimicrobianos en los hospitales, pero no en cómo hacerlo. El Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) ha puesto en marcha el Programa Institucional para la Optimización del Tratamiento Antimicrobiano (PRIOAM), inspirado en las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, y adaptado a las características estructurales, funcionales y culturales del Hospital. El PRIOAM está coordinado por un equipo multidisciplinar elegido por la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos y tiene 3 características básicas: es un programa institucional y con incentivos ligados a la consecución de objetivos; es un programa educativo, porque la formación y el conocimiento son la base para el buen uso de los antimicrobianos, y es un programa sujeto a resultados, en el que el objetivo principal es clínico, no económico, reducir la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con infecciones y retrasar el desarrollo de resistencias.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement from hospital-based medicine

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Antimicrobial  
Administration of antimicrobials  
Drug resistance

The largest consumption of antimicrobials is concentrated in hospitals and within them, the intensive care units. The quality of antimicrobial use is not optimal, with up to 50% of prescriptions being unnecessary or inappropriate. Inappropriate antibiotic use leads to severe consequences, such as increased patient mortality and morbidity and bacterial resistance. The primary reason for inappropriate use is the insufficient knowledge of the increasingly vast and complex information about the diagnosis and treatment of infectious diseases. There is general agreement on the need to improve the use of antimicrobials in hospitals but not on how to improve it. University Hospital Virgen del Rocío (Seville) has launched the Institutional Programme for the Optimisation of Antimicrobial Treatment (PRIOAM), inspired by the recommendations of the Infectious Diseases Society of America and adapted to the structural, functional and cultural characteristics of the hospital. PRIOAM is coordinated by a multidisciplinary team chosen by the Committee on Infections and Antimicrobials and has three basic characteristics: it is an institutional programme that has incentives linked to achieving goals; it is an educational programme in which training and knowledge are the basis for the proper use of antimicrobials; and it is a programme subject to results, in which the main objectives are clinical, not economic, to reduce mortality and morbidity in patients with infections and to delay the development of resistance.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Los autores constituyen el grupo operativo del PRIOAM (Programa Institucional para la Optimización de Antimicrobianos).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cisnerosjm@telefonica.net (J.M. Cisneros).

## Análisis de la situación de la administración inapropiada de los antimicrobianos en los hospitales

Las causas y las consecuencias del uso inapropiado de antimicrobianos tienen en el hospital su peor escenario posible. En el hospital, y dentro de él en las unidades de cuidados intensivos (UCI), se concentra la mayor densidad de consumo de antimicrobianos, de microorganismos resistentes, de mecanismos de transmisión de éstos (las manos de los sanitarios) y de huéspedes vulnerables (los pacientes). Es por ello que en el hospital se producen, como en ningún otro lugar, las 2 principales consecuencias adversas del uso inapropiado de antimicrobianos: la muerte de pacientes con infecciones graves que no reciben tratamiento antimicrobiano apropiado, y la muerte de pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes adquiridas en el hospital.

### Cantidad de uso de antimicrobianos en los hospitales

La cantidad de antimicrobianos que se administran en un hospital es muy elevada. Aproximadamente, el 60% de los pacientes hospitalizados recibe al menos 1 dosis de antimicrobiano durante su ingreso<sup>1</sup>. Datos preliminares del estudio REIPI (no publicados) indican que en el año 2008 el consumo global de antibacterianos en 5 grandes hospitales españoles fue de 83,5 dosis diarias definidas (DDD)/100 estancias, y estratificando por áreas alcanzó las 182,8 DDD/100 estancias en las UCI y las 77 DDD/100 estancias en las áreas no UCI. Aplicando estos datos a un centro de 1.000 camas con un índice de ocupación del 80%, diariamente se administran en ese centro 668 DDD de antibacterianos. Esta cifra expresa en qué medida el tratamiento antimicrobiano en el hospital es una competencia médica transversal que realizan decenas, centenas, de médicos pertenecientes a servicios y unidades asistenciales muy diferentes.

### Calidad del uso de antimicrobianos en los hospitales

La calidad de la administración de antimicrobianos en los hospitales no es óptima. Aproximadamente, el 50% de los antimicrobianos indicados en el hospital son innecesarios o inapropiados<sup>1,2</sup>. La mayor parte lo son por un uso excesivo, y es en este aspecto donde se centran los programas de mejora. Pero no hay que olvidar que una parte del uso inapropiado lo es por su uso insuficiente, con graves consecuencias para el paciente. Los principales errores en la indicación de antimicrobianos en el hospital se exponen en la tabla 1.

El tratamiento antimicrobiano empírico es una de las principales causas de uso injustificado de antimicrobianos en el hospital y, en parte, se debe a su conocida eficacia terapéutica, que se inició hace más de 40 años reduciendo la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia y, posteriormente, de los pacientes con infecciones graves. El gran éxito del tratamiento antimicrobiano empírico ha "popularizado" su uso, y su indicación se ha generalizado tanto que con frecuencia la primera pregunta que un MIR realiza ante un paciente con fiebre es "¿qué antimicrobiano le pongo?" y no "¿cuál es el diagnóstico más probable?", y basándose en ello, "¿está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico?".

La disponibilidad de cultivos en los hospitales ocasiona, paradójicamente, indicaciones inapropiadas de antimicrobianos. Así sucede cuando se interpretan los resultados de los cultivos sin tener en cuenta el cuadro clínico y se prescriben tratamientos para microorganismos colonizantes o contaminantes. Ejemplos comunes son el tratamiento de pacientes con cultivos positivos de orina y/o de secreciones respiratorias, más aún en pacientes sondados o intubados, en ausencia de síntomas y de signos de infección, o el tratamiento de la seudobacteriemia por *Staphylococcus coagulans* negativos.

La duración excesiva del tratamiento antimicrobiano obedece a 2 razones principales: la primera objetiva, la falta de evidencias de la duración óptima del tratamiento antimicrobiano en muchos síndro-

**Tabla 1**

Principales errores en la indicación de antimicrobianos en el hospital

<i>Tratamiento empírico</i>	
Injustificado	Ausencia de diagnóstico de infección y/o de signos de gravedad
Inapropiado	Demora en el inicio del tratamiento en los pacientes con sepsis grave o shock séptico Elección inapropiada del tratamiento basándose en el diagnóstico clínico de infección Elección inapropiada del tratamiento basándose en la epidemiología local Elección inapropiada del tratamiento basándose en el tipo de paciente Elección inapropiada de la dosis Elección inapropiada de la vía de administración Duración inapropiada basándose en el diagnóstico clínico y a la evolución
<i>Tratamiento dirigido</i>	
Injustificado	Tratamiento de un microorganismo que sólo causa colonización o contaminación del cultivo Combinaciones de antimicrobianos injustificadas
Inapropiado	Elección inapropiada del antimicrobiano basándose en los datos de farmacocinética/farmacodinamia Elección inapropiada de la dosis Elección inapropiada de la vía de administración Duración inapropiada
<i>Profilaxis perioperatoria</i>	
Injustificada	Indicaciones en las que no está probada la eficacia de la profilaxis
Inapropiada	Elección inapropiada del antimicrobiano Momento de administración inapropiado Duración inapropiada

mes; la segunda filosófica y válida para el uso de los antimicrobianos en general, y que se refleja en el lenguaje coloquial de la práctica diaria: "los antimicrobianos son fármacos buenos, ante la duda mejor tratar", "vamos a cubrir..." o "por si acaso le dejo unos días más de tratamiento". Frente a estas máximas carentes de fundamento, la evaluación detenida y frecuente del paciente, característica de la atención al paciente hospitalizado, es una herramienta extraordinaria para individualizar apropiadamente la indicación y la duración del tratamiento y evitar la indicación del "miedo".

La profilaxis perioperatoria es también una causa común de uso inapropiado de antimicrobianos, bien porque no se administran en el momento adecuado, o bien porque se prolongan de forma innecesaria<sup>3</sup>.

### Consecuencias del uso inapropiado de antimicrobianos

Las consecuencias del tratamiento antimicrobiano inapropiado son el incremento de la mortalidad y de la morbilidad, de las reacciones adversas, de la estancia hospitalaria, de las infecciones secundarias, de los microorganismos resistentes y del gasto sanitario. La mortalidad, el mal uso de antimicrobianos y las resistencias microbianas están estrechamente relacionados. En pacientes con infecciones graves, el tratamiento antimicrobiano inapropiado es un factor independiente de mal pronóstico, bien porque no es activo frente al microorganismo responsable, bien porque siendo activo se administra tarde<sup>4</sup>. El uso inapropiado de antimicrobianos acelera el desarrollo de resistencias, y las infecciones por bacterias resistentes son a su vez un factor independiente de mal pronóstico<sup>5</sup>. En los últimos años, el desarrollo de resistencias ha sido tan rápido que muchos hospitales se han quedado sin antimicrobianos de eficacia contrastada para el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias productoras de carbapenemasas<sup>6,7</sup>.

### Razones del uso inapropiado de antimicrobianos en el hospital

La razón fundamental del uso inapropiado de antimicrobianos en los hospitales es el conocimiento insuficiente de la cada vez más in-

gente y compleja información acerca del diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas. La información y los avances generados en las últimas 2 décadas sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas han sido extraordinarios, ninguna otra área del conocimiento médico ha crecido tanto. En consecuencia, la especialidad de enfermedades infecciosas se ha convertido en una especialidad médica con reconocimiento generalizado, con contadas excepciones como sucede con nuestro país<sup>8</sup>. No es de extrañar, por lo tanto, que especialistas médicos y quirúrgicos de disciplinas distintas a las enfermedades infecciosas, en las que el núcleo de la formación continuada no son las infecciones, tengan dificultades para integrar adecuadamente tal magnitud de conocimientos. Este contexto favorece el *marketing* comercial centrado en el empirismo terapéutico y dirigido a la promoción de los antimicrobianos más recientes.

### Propuestas de mejora

Hay acuerdo general acerca de la necesidad de mejorar el uso de antimicrobianos en los hospitales, pero no en cómo conseguirlo. Se han utilizado múltiples estrategias, órdenes de petición de antimicrobianos, rotación de antimicrobianos, formularios para antimicrobianos restringidos y de preautorización, indicaciones automáticas de suspensión de tratamientos, programas informáticos, programas de simplificación, directrices y guías de práctica clínica, y diferentes programas educativos, pero la heterogeneidad de los métodos empleados y la debilidad de los resultados obtenidos impiden extraer conclusiones precisas<sup>9</sup>. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), junto con otras sociedades científicas, ha revisado recientemente estas estrategias y realizado unas recomendaciones para mejorar el uso de los antimicrobianos en los hospitales<sup>1</sup>. La puesta en marcha de este programa entraña dificultades, como muestra una encuesta realizada en 2008 por la IDSA, según la cual menos del 50% de los hospitales que contestaron tenía en funcionamiento alguna medida del programa<sup>10</sup>. Otra dificultad es que algunos médicos perciben negativamente estas medidas porque con ellas se sienten obligados o limitados en su práctica.

El Hospital Universitario Virgen del Rocío ha puesto en marcha el Programa Institucional para la Optimización del Tratamiento Antimicrobiano (PRIOAM), inspirado en las recomendaciones de la IDSA, pero adaptado a las características estructurales, funcionales y culturales del Hospital.

#### *Programa Institucional para la Optimización de Antimicrobianos*

El PRIOAM es la respuesta del Hospital Universitario Virgen del Rocío para mejorar el uso inapropiado de los antimicrobianos, un grave problema de salud que afecta a todo el hospital, y que tiene como principales consecuencias el incremento de la mortalidad y la morbilidad de los pacientes.

El PRIOAM tiene 3 características fundamentales. En primer lugar, es un programa institucional; este carácter institucional es imprescindible para su aceptación por todas las unidades del hospital para conseguir los recursos y para establecer los incentivos ligados a la consecución de objetivos. En segundo lugar, es un programa educativo porque, como se ha mencionado, en la formación está la raíz del problema. La formación y el conocimiento son la base fundamental para el buen uso de los antimicrobianos. Formación en el método clínico para establecer el diagnóstico sindrómico correcto y para evaluar la gravedad del paciente, y conocimiento de la epidemiología local y de los principios de la antibioterapia para elegir correctamente el antimicrobiano. Y, en tercer lugar, el PRIOAM es un programa sujeto a resultados, en el que el objetivo principal es clínico, no económico, reducir la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con infecciones.

Ante la falta de evidencias científicas sólidas de las medidas para la mejora del uso de antimicrobianos<sup>9</sup>, el PRIOAM se plantea como un proyecto de investigación.

**Hipótesis.** La optimización del uso de antimicrobianos en el hospital mediante un programa institucional tendrá como resultado los siguientes beneficios en salud: a) reducción de la mortalidad de los pacientes con infecciones graves; b) reducción de la morbilidad de los pacientes con infecciones graves, incluida la estancia hospitalaria; c) reducción de los efectos adversos y, con ello, incremento de la seguridad del paciente; d) reducción de las resistencias bacterianas, y e) reducción de los costes económicos.

**Material y métodos.** Diseño, implantación, aplicación, evaluación, análisis y comunicación de los resultados del PRIOAM en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. En la actualidad el programa está en fase de implantación y aplicación.

1. Carácter institucional. El PRIOAM es una iniciativa de la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos del Hospital. El programa ha sido presentado y aprobado de forma sucesiva en la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos, la Comisión Central de Calidad, el Consejo Asesor de Directores de Unidades Clínicas y la Dirección Médica. El PRIOAM es un programa institucional ligado a incentivos. El cumplimiento del PRIOAM se incluirá como un objetivo ligado a incentivos en los Acuerdos de Gestión 2011 entre la Dirección Médica y las unidades clínicas.

2. Equipo operativo multidisciplinar. Este grupo, dependiente de la Comisión de Infecciones, es el responsable del programa y está en estrecho contacto con el equipo para el control de la infección. Está compuesto por una farmacéutica, un intensivista, un pediatra, un microbiólogo, un preventivista, un experto en documentación clínica y un internista experto en enfermedades infecciosas.

3. Plan de formación o programa educativo. Consta de los siguientes elementos:

A. Documentación propia. Se han realizado las siguientes directrices y guías clínicas para el uso de antimicrobianos: a) recomendaciones para la profilaxis perioperatoria con antimicrobianos; b) recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico de los principales síndromes clínicos; c) guías para el diagnóstico y tratamiento dirigido de los principales síndromes clínicos (en fase de elaboración), y d) antimicrobianos de uso restringido.

Estos documentos se han realizado por la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos actualizando la edición previa con datos de la epidemiología local estratificada por centros (Hospital Infantil, Hospital de Traumatología y Rehabilitación y Hospital General) y por áreas (UCI, áreas no UCI), con la participación y el acuerdo de las principales unidades y servicios implicados.

B. Asesoría dirigida. Es la actividad principal del programa educativo. La realiza un grupo de clínicos expertos seleccionados y coordinados por el equipo operativo del PRIOAM. Estos asesores del PRIOAM tienen en común el liderazgo clínico en manejo de los pacientes con enfermedades infecciosas en el área donde realizan la asesoría. Cada asesor realizará 5 asesorías semanales en su área de responsabilidad, seleccionadas de forma aleatoria por farmacia. El objetivo principal del asesor no es tanto cambiar el antimicrobiano prescrito como mejorar la formación del médico prescriptor. Para ello, revisará el tratamiento antimicrobiano junto con el médico prescriptor y los datos clínicos del paciente, y conjuntamente y de forma sistemática responderán a las siguientes 9 preguntas clave sobre el tratamiento antimicrobiano en ese paciente concreto:

- ¿Está justificada la indicación del tratamiento antimicrobiano?
- ¿La indicación del tratamiento se ha realizado con la precocidad necesaria?

- ¿Estaba indicada la toma de muestras para el diagnóstico etiológico?, y si es así ¿se ha realizado de forma correcta?
- ¿La elección del antimicrobiano/s es la apropiada?
- ¿La dosis es la correcta?
- ¿La vía de administración es la adecuada?
- ¿Están indicadas otras medidas terapéuticas?, y si lo están ¿se han realizado correctamente?
- ¿Está indicado el ajuste del tratamiento a los datos microbiológicos y evolución clínica, incluidos la simplificación al antimicrobiano de espectro más restringido y más antiguo y el cambio a la vía oral?, y si lo está ¿se ha realizado correctamente?
- ¿La duración del tratamiento es la apropiada?

Utilizarán como guía las recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano recogidas en los documentos de la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos, y las mejores evidencias disponibles, tras lo cual el experto podrá reforzar las prescripciones apropiadas del médico prescriptor y sugerirle cambios en las inapropiadas.

- C. Presentación. El PRIOAM, junto con la documentación señalada, se presenta oficialmente en las sesiones clínicas de cada una de las unidades clínicas y servicios del hospital, porque las sesiones clínicas son el espacio natural de la formación médica continuada.
- D. Difusión. La documentación se difunde a todos los facultativos mediante correo electrónico en formato PDF, por correo interno en formato de tríptico de bolsillo, y está disponible en la intranet del hospital. El PRIOAM se incluye en el plan de formación de los médicos internos residentes por la Comisión Local de Docencia.
- E. Retroalimentación de la información. La presentación y la discusión de los resultados con las diferentes unidades participantes son otro elemento del programa educativo.
4. Evaluación y análisis del programa. La evaluación de los resultados permitirá conocer si se han alcanzado los objetivos y decidir si se debe continuar, modificar o suspender el programa. Los indicadores a evaluar son los siguientes:
- A. Mortalidad de los principales síndromes clínicos. Neumonías adquiridas en la comunidad, neumonías en pacientes con ventilación mecánica, bacteriemias, sepsis grave y shock séptico.
- B. Morbilidad. Estancia media de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica. Incidencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
- C. Resistencias bacterianas. Incidencia de infecciones por bacterias resistentes: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y enterobacterias resistentes a carbapenemas; *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE.
- D. Uso de antimicrobianos en DDD/100 estancias. Global y por familias de antibacterianos y de antifúngicos.
- E. Costes económicos. Directo en antimicrobianos. Gasto por estancias hospitalarias en pacientes con los principales síndromes clínicos. Neumonías adquiridas en la comunidad, neumonías asociadas a ventilación mecánica, bacteriemias, sepsis grave y shock séptico.
- F. La evaluación de estos indicadores se realizará de forma global y estratificada por unidades, con una frecuencia trimestral y anual comparando los resultados con los del año previo.

5. Comunicación de los resultados a las unidades clínicas y a la Dirección Médica, y publicación de los conocimientos generados.

## Conclusiones

El rápido y continuo agotamiento de antimicrobianos eficaces, con visos de hacerse aún más intenso a medio plazo, hace más necesaria que nunca la mejora del uso de los antimicrobianos en los hospitales. Se trata de un problema global del hospital generado básicamente por un déficit entre el nivel de conocimientos de los médicos prescriptores y el volumen de información disponible para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas. La solución no es fácil, como evidencia el hecho de que el problema no es nuevo. Algunas condiciones son básicas para intentarlo. El primer paso es ponerlo sobre la mesa, dar a conocer a todo el hospital, comenzando por la dirección médica, la magnitud y las graves consecuencias del uso inapropiado de los antimicrobianos. El segundo es considerar que requiere soluciones globales y recursos para llevarlas a cabo. Recursos que en tiempos de crisis económica deben detraerse de otras actividades menos necesarias. Soluciones que cada centro debe poner en marcha, adaptando la aplicación de las diferentes medidas recomendadas por la IDSA a las características estructurales, funcionales y culturales propias. Soluciones que obligadamente deben tener carácter institucional y liderazgo profesional.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. 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.* 2007;44:159-77.
2. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med.* 2003;163:972-8.
3. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE, et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg.* 2005;140:174-82.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
5. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 2:82-9.
6. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG; Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;42:657-68.
7. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:155-64.
8. Cooke FJ, Choubina P, Holmes AH. Postgraduate training in infectious diseases: investigating the current status in the international community. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:440-9.
9. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:211-6.
10. Pope SD, Dellit TH, Owens RC, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:97-8.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora en los centros sociosanitarios

Francesc Gudiol

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Bellvitge, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Centros sociosanitarios  
Antibióticos  
Uso prudente  
Resistencias microbianas

Los antibióticos están entre los fármacos más prescritos en los centros sociosanitarios, representando alrededor del 40% del total. Se estima que la probabilidad de que un residente reciba como mínimo una pauta de antibióticos al año es del 70%. La prevalencia se sitúa entre el 4 y el 10%, y la incidencia entre 3 y 14 tratamientos por 1.000 estancias, aunque hay una gran variabilidad en la intensidad de consumo entre centros aparentemente similares. Por otra parte, un alto porcentaje de tratamientos antibióticos se considera inapropiado, especialmente porque la mayoría de tratamientos son empíricos, se indican a menudo para tratar colonizaciones y se utilizan en exceso antibióticos de amplio espectro durante demasiado tiempo. Las principales consecuencias del uso inapropiado son el incremento de las resistencias microbianas y de los efectos adversos en esta población de ancianos frágiles. Gran parte de las dificultades para mejorar el uso de antibióticos reside en las propias características de los centros, con escasos recursos para realizar actividades organizadas de control de infecciones y políticas de antibióticos. Las posibilidades de mejora pasan por organizar programas locales enfocados a resolver los aspectos más básicos del uso prudente de antibióticos, desde el diagnóstico de infección y elaboración de protocolos de tratamiento empírico y dirigido, hasta la puesta en marcha de unas actividades mínimas de análisis y control. Los centros con mayores recursos y experiencia deben avanzar en la implementación y evaluación de intervenciones educativas y proyectos de investigación.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement in long-term-care facilities

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Medical and social services centres  
Antibiotics  
Prudent use  
Microbial resistance

Antibiotics are among the most prescribed drugs in long-term-care facilities, accounting for nearly 40% of all prescribed drugs. It is estimated that the likelihood that a resident patient will receive at least one course of antibiotics per year is 70%. Prevalence is 4%-10%, and incidence between 3 and 4 treatments per 1,000 stays, though there is great variability between apparently similar centres in terms of consumption. On the other hand, a high percentage of antibiotic treatments are considered inappropriate because most are empirical, often prescribed to treat bacterial colonisation and too many broad-spectrum antibiotics are used for too long. The main consequences of inappropriate use are the increase of microbial resistance and side effects in this frail, elderly population. The challenges of improving the use of antibiotics lie in the basic characteristics of these centres, with limited resources to carry out organised activities to control infections and antibiotic policies. Some possibilities for improvement include organising local programmes focused on the most basic aspects of appropriate use of antibiotics, from the diagnosis of infection and the development of empirical and targeted treatment protocols, to the implementation of minimal activities of analysis and surveillance. Centers with more resources and greater experience should lead the implementation and evaluation of educational interventions and research projects.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los centros sociosanitarios constituyen un grupo heterogéneo de instituciones que prestan cuidados de salud a un amplio espectro de personas con distintos trastornos, problemas y necesidades sanitarias<sup>1,2</sup>.

En los países occidentales, el número de ciudadanos susceptibles de recibir asistencia o de residir de forma temporal o permanente en estos centros es cada vez mayor. Ello se debe a la progresiva complejidad de la atención médica, a los cambios de modelo en las prestaciones sanitarias, al incremento de la esperanza de vida de la población y a los cambios culturales asociados.

El concepto de centro sociosanitario incluye diversos tipos de dispositivos asistenciales:

- *Unidades de convalecencia.* Atienden a personas que necesitan restablecer capacidades afectadas tras haber presentado un proceso agudo o subagudo que ha requerido tratamiento médico o quirúrgico hospitalario.
- *Unidades de cuidados paliativos.* Atienden a personas que se hallan en el proceso final de la vida, generalmente por enfermedad neoplásica.
- *Unidades de larga estancia.* Atienden a personas con procesos crónicos, en su mayoría ancianos con patología múltiple y gran dependencia funcional, en ocasiones con distintos grados de demencia.
- *Unidades de psicogeriatría.* Atienden específicamente a personas con demencias avanzadas o trastornos cognitivos crónicos
- *Residencias geriátricas asistidas.* Atienden a personas que básicamente necesitan cuidados que son incapaces de obtener por sí mismas o a través de sus familiares en la comunidad y que no requieren recursos profesionales o técnicos muy complejos.

En la práctica, es frecuente que en los centros sociosanitarios coexistan unidades de convalecencia, unidades de paliativos y camas de larga estancia. Muchos centros sociosanitarios son de titularidad pública o están concertados, e incluso algunos se hallan situados en el ámbito de un hospital de agudos. Las residencias asistidas suelen ser de titularidad y gestión privadas.

En España, la atención sociosanitaria en su conjunto está mucho menos desarrollada que en Estados Unidos y Canadá, países pioneros en este tema, y algo menos que en el norte y centro de Europa. En consecuencia, hay muy poca información sobre infecciones y uso de antibióticos en nuestros centros.

## Infecciones en los centros sociosanitarios

La mayoría de estudios publicados acerca de la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones en centros sociosanitarios se ha realizado en países anglosajones e incluye simultáneamente a personas ingresadas en unidades de convalecencia y unidades de larga estancia, incluyendo residencias asistidas<sup>3</sup>. Este conglomerado de unidades suele venir referido en los artículos como *nursing homes*; obviamente, la disparidad de personas y patologías incluidas dificulta los análisis y puede provocar confusión.

En líneas generales se considera que en estas instituciones las tasas de infección son parecidas a las tasas de infección nosocomial global de los hospitales de agudos. En distintos estudios, la prevalencia de las infecciones endémicas más habituales (urinarias, respiratorias, y de piel y partes blandas) ha sido del 7-10% y la tasa de incidencia de 5-14 infecciones por 1.000 estancias<sup>4,5</sup>. Asimismo, son frecuentes los brotes epidémicos, en especial de infecciones respiratorias y del tracto digestivo<sup>6,7</sup>, así como las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares en los centros que atienden pacientes de mayor complejidad. Finalmente, la prevalencia de colonización e infección por distintos organismos con resistencia antibiótica múltiple se halla en franco aumento, destacando en estos centros de forma

especial la colonización mucocutánea por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina<sup>8-10</sup>, las infecciones urinarias por *Escherichia coli* productor de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido<sup>11-14</sup> y la diarrea asociada a *Clostridium difficile*<sup>15</sup>. La elevada prevalencia de resistencia en estos centros es muy preocupante, no sólo por el impacto negativo sobre los propios residentes sino también por el hecho de constituir un importante reservorio de elementos de resistencia que pueden extenderse a otros centros asistenciales y a la comunidad. Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de resistencias en estos centros está el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro y el traslado repetido de pacientes colonizados entre distintos dispositivos asistenciales<sup>16</sup>.

## Uso de antibióticos en los centros sociosanitarios

### Cantidad

Los antibióticos se hallan entre los fármacos más prescritos en estos centros, representado alrededor del 40% del total en diversas publicaciones<sup>17-20</sup>; en ellas se estima que la probabilidad de que un residente reciba como mínimo una pauta de antibióticos al año es del 70%. Según la mayoría de estudios realizados en centros de Estados Unidos y Canadá, la prevalencia de uso de antibióticos se sitúa entre el 4 y el 10%. En un estudio muy reciente realizado en el marco de ESAC<sup>21</sup>, que incluye 27.614 residentes de 270 centros de 17 países, la prevalencia media fue del 6,3%, con rangos entre el 0,6 y el 15,1%. En un estudio realizado en 9 centros en España<sup>9</sup> la prevalencia fue del 6,1%, con rangos entre el 2,3 y el 9,5%. En los pocos estudios que han determinado la incidencia, ésta ha oscilado entre 3 y 14 tratamientos por 1.000 estancias<sup>22</sup>. Llama la atención la variabilidad en la intensidad del consumo entre centros observada de forma constante; sus causas se desconocen en gran medida y, por tanto, también los factores que determinan las diferencias en la prescripción, que no pueden explicarse totalmente por las diferencias en la *case-mix*. En un estudio reciente de incidencia<sup>23</sup> realizado en 73 centros de 4 estados en Estados Unidos, donde se evidenció de nuevo una gran variabilidad cuantitativa (4,8 tratamientos por 100 estancias; rango: 0,4-23,5), se observó que los pacientes en estado de convalecencia recibían muchos más antibióticos que el resto. Al mismo tiempo, otro estudio llamó la atención acerca de la gran cantidad de antibióticos que se administraban a los pacientes con demencia avanzada, especialmente durante los 15 días que precedían a su fallecimiento<sup>24</sup>.

En cuanto al tipo de antibiótico, amoxicilina-ácido clavulánico y ciprofloxacino fueron los utilizados con mayor frecuencia, tanto en 3 estudios realizados en nuestro país<sup>2,9,25</sup> como en el gran estudio europeo de ESAC<sup>21</sup>. En éste se determinó también que en el 32% de las ocasiones los antibióticos se administraron con fines profilácticos, muy a menudo para prevenir el desarrollo de infección urinaria durante o después del sondaje uretral, que el 50% de los tratamientos fueron empíricos (en su mayoría infecciones respiratorias), que el 16% de los tratamientos estuvieron orientados por datos microbiológicos (en su mayoría urocultivos) y que sólo en el 1,5% se utilizaron antibióticos tópicos (mupirocina nasal).

### Calidad

Entre el 25 y el 70% de los tratamientos antibióticos se han considerado inapropiados en distintos estudios<sup>19,22,26</sup>. Sin embargo, esta aseveración depende en gran medida del juicio clínico de quien efectúa la auditoría y es difícil de establecer con precisión a nivel individual en ausencia de criterios bien definidos. Los principales datos indirectos que apuntan a la posibilidad frecuente de uso inadecuado son: a) que un gran número de decisiones terapéuticas se basa sólo en las evaluaciones e información suministrada por el personal de enfermería; b) que no es infrecuente que los médicos prescriban los antibióticos por teléfono, y c) que la mayoría de tratamientos son

empíricos. Los errores señalados con mayor frecuencia son: a) el tratamiento de colonizaciones más que de infecciones, en especial la administración de antibióticos a residentes con bacteriuria asintomática; b) el uso abusivo de antibióticos de amplio espectro, y c) la excesiva duración de los tratamientos.

### *Dificultades*

Gran parte de los problemas y dificultades en optimizar el uso de antibióticos reside en las propias características de los centros<sup>17</sup>. En efecto, el diagnóstico clínico en personas ancianas es muchas veces impreciso; no sólo la respuesta febril puede estar atenuada en presencia de una infección, sino que muchos signos y síntomas son a menudo inespecíficos<sup>26,27</sup>. Esta situación es todavía más evidente en pacientes con distintos grados de demencia o déficits auditivos o visuales. Por otra parte, en la mayoría de centros la dotación de personal médico es insuficiente y, con frecuencia, los pacientes no pueden ser evaluados de forma adecuada durante las primeras horas, antes de establecer la indicación terapéutica. Asimismo, determinadas exploraciones radiológicas o analíticas, incluyendo las pruebas microbiológicas, tienen que realizarse a menudo fuera de la institución<sup>28</sup>. Finalmente, en el contexto de los centros sociosanitarios, no hay ensayos clínicos aleatorizados que ayuden a escoger las mejores opciones terapéuticas basadas en la evidencia.

Otro problema importante es el escaso desarrollo de los programas de uso de antibióticos en estos centros, de los que muchos carecen a pesar de las recomendaciones de las instituciones y sociedades pertinentes. En una encuesta reciente realizada en Estados Unidos, sólo el 30% de los centros tenía algún tipo de programa activo<sup>29</sup>. Creemos que en nuestro país este porcentaje es todavía menor.

### **Propuestas de mejora**

Al considerar las acciones que pueden mejorar el uso de antibióticos y reducir las resistencias microbianas en los centros sociosanitarios, hay que tener en cuenta que no se dispone de evidencia científica acerca de las medidas que pueden ser de mayor utilidad y más coste-efectivas en este contexto.

Los CDC han publicado recientemente un programa de 12 puntos o escalones para reducir la resistencia antibiótica en hospitales y otros dispositivos asistenciales, que básicamente está enfocado a prevenir la infección nosocomial desde distintas parcelas, incluyendo el uso prudente de antibióticos, sin profundizar en aspectos específicos<sup>30</sup>. Asimismo, se han elaborado en los últimos años distintas guías sobre la política antibiótica hospitalaria, incluida la muy conocida de las Sociedades Americanas de Enfermedades Infecciosas y de Epidemiología<sup>31</sup>. Estas guías y documentos pueden servir como punto de partida y orientación, pero es importante señalar que no se pueden trasladar miméticamente a los centros sociosanitarios las recomendaciones y programas de uso de antibióticos utilizados en los hospitales de agudos no sólo porque las condiciones epidemiológicas son distintas, sino también porque los recursos materiales y humanos son mucho menores.

Las posibilidades de mejora pasan por considerar la relevancia del problema y la situación real de los centros, e iniciar programas locales de utilización de antibióticos enfocados a organizar y resolver los aspectos más básicos y a promover su uso prudente.

### *Optimización de criterios clínicos*

Tal como se ha argumentado anteriormente, establecer con acierto el diagnóstico clínico de infección para decidir si es o no adecuado iniciar un tratamiento antibiótico puede ser difícil en el contexto de un centro sociosanitario. Sin embargo, éste es un punto esencial para mejorar el uso de antibióticos. En este sentido, nuestra recomendación es que en cada centro se establezca una serie de criterios clínicos

de diagnóstico e inicio de tratamiento y que sean recogidos en un protocolo escrito. Como publicaciones de referencia en estos temas hay que destacar un documento de consenso de la Sociedad Americana de Epidemiología acerca del desarrollo de criterios mínimos para el inicio del tratamiento antibiótico<sup>32</sup> y una guía clínica de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas sobre la evaluación de la fiebre y distintas infecciones en esta población<sup>33</sup>.

### *Tratamiento empírico y dirigido*

En más de la mitad de los casos el antibiótico a administrar se escoge de forma empírica. En este escenario es fundamental seguir las reglas clásicas: el tratamiento debe ir dirigido a las infecciones más frecuentes y a los patógenos más probables en cada una de ellas; es importante utilizar datos locales, en especial en lo referente a la prevalencia de resistencias. Si la situación clínica lo permite, utilizar antibióticos de espectro reducido en la medida de lo posible, intentando ser restrictivos en el uso empírico de fluoroquinolonas. Replantear el tratamiento a la luz de la evolución clínica y los datos microbiológicos, buscando el antibiótico más específico. No prolongar la duración del tratamiento más allá de lo requerido. Sería deseable que estas reglas, debidamente especificadas, fuesen incluidas en el protocolo mencionado en el apartado anterior.

### *Control de infecciones y uso de antibióticos*

Hay recomendaciones claras para que cada centro sociosanitario disponga de una estructura estable para la vigilancia y control de las infecciones<sup>31</sup>. Dicha estructura debería contar como mínimo con una enfermera con dedicación preferente, un médico con dedicación parcial y cierto apoyo administrativo. Es muy conveniente que el programa de uso de antibióticos se incluya dentro de las actividades del equipo de control de infecciones, para darle mayor coherencia y compartir objetivos y recursos. De lo dicho se desprende que el programa debe ser multidisciplinar y que es muy importante la participación del personal de enfermería; asimismo, es necesario contar con la participación del servicio de farmacia del centro (sea propio o integrado como depósito de medicamentos integrado en el hospital de referencia), que de por sí ya debe llevar a cabo una serie de actividades para garantizar el uso racional de medicamentos, así como la información y educación adecuadas, según consta en los documentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria<sup>34</sup>.

### *Actividades mínimas*

El programa debe monitorizar el consumo de antibióticos mediante un sistema de medición estandarizado. Habitualmente, el consumo se expresa en número de dosis diarias definidas por 100 estancias/año, aunque en algunos centros se ha expresado en días de prescripción absoluta por año, debido a la poca variación en el número de estancias anuales en las unidades, donde algunos pacientes pueden residir de forma indefinida<sup>25</sup>. Asimismo, los datos se deben analizar, comentar y comunicar de forma periódica (p. ej., cada 6 meses) a las unidades y a los profesionales implicados.

El programa debe desarrollar guías locales, claras y esquemáticas para promover el uso prudente. Éstas deberían incluir aspectos éticos del uso de antibióticos, en especial en los pacientes en fases muy avanzadas de su enfermedad, susceptibles de recibir medidas paliativas.

### *Programas intensivos*

Determinados centros sociosanitarios, con mayores recursos y experiencia en actividades de control de infección y en desarrollar políticas de antibióticos, deberían ser capaces de implementar intervenciones educativas en sus programas y evaluarlas adecuadamente. En los últimos años se han publicado los resultados de algunas de

estas intervenciones, valoradas mediante estudios aleatorizados<sup>35-37</sup>. En líneas generales, puede decirse que estos estudios han demostrado que determinadas intervenciones educativas pueden cambiar los hábitos de prescripción, aunque deben repetirse en el tiempo para obtener efectos beneficiosos sostenidos. Por otra parte, no se ha demostrado que estas intervenciones reduzcan la morbilidad y mortalidad de los residentes ni que disminuyan la resistencia antibiótica<sup>38</sup>.

Entre los objetivos más acuciantes de los proyectos de investigación a realizar en el futuro están: a) establecer los determinantes que condicionan la gran variabilidad de prescripción entre centros similares; b) establecer el impacto de las intervenciones sobre la resistencia antibiótica, y c) establecer los esquemas terapéuticos más eficaces y seguros, en especial para las infecciones por organismos con resistencia múltiple, mediante ensayos clínicos controlados.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- American Health Care Association National Center for Assisted Living. Consumer information about long-term care – glossary of terms [consultado 7-2010]. Disponible en: <http://longtermcareliving.com/glossary/>
- Serrano M, Barcenilla F, Toribio F, Barceló A, Gabernet M, Sánchez B, et al. Registro de infección sociosanitaria-Lleida (RISS-Lleida). *Rev Mult Gerontol.* 2003;13:7-14.
- Smith PW, Bennett G, Bradley S, Drinka P, Lautenbach E, Marx J, et al. SHEA/APIC Guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:785-814.
- Nicolle LE. Infection control in long-term care facilities. *Clin Infect Dis.* 2000;31:752-6.
- Strausbaugh LJ, Joseph CL. The burden of infection in long-term care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:674-9.
- Utsumi M, Makimoto K, Quroshi N, Ashida N. Types of infectious outbreaks and their impact in elderly care facilities: a review of the literature. *Age Ageing.* 2010;39:299-305.
- Strausbaugh LJ, Sukumar SR, Joseph CL. Infectious disease outbreaks in nursing homes: an unappreciated hazard for frail elderly persons. *Clin Infect Dis.* 2003;36:870-6.
- Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care facilities: microbiology, epidemiology, and preventive measures. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13:725-37.
- Manzur A, Gavalda L, Ruiz de Gopegui E, Mariscal D, Domínguez MA, Pérez JL, et al; and the group of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:867-72.
- Manzur A, Gudiol F. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term-care facilities. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 7:26-30.
- Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA.* 1999;281:517-23.
- Viray M, Linkin D, Maslow JN, Stieritz DD, Carson LS, Bilker WB, et al. Longitudinal trends in antimicrobial susceptibilities across long-term-care facilities: emergence of fluoroquinolone resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:56-62.
- Lautenbach E, Marsicano R, Tolomeo P, Heard M, Serrano S, Stieritz DD. Epidemiology of antimicrobial resistance among Gram-negative organisms recovered from patients in a multistate network of long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:790-3.
- O'Fallon E, Schreiber R, Kandel R, D'Agata E. Multidrug-resistant Gram-negative at a long-term care facility: assessment of residents, healthcare workers, and inanimate surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:1172-9.
- Jarvis WR, Schlosser J, Jarvis AA, Chinn RY. National point prevalence of *Clostridium difficile* in US health care facility inpatients, 2008. *Am J Infect Control.* 2009;37:263-70.
- Loeb MB, Craven S, McGeer A, Simor AE, Bradley SF, Low DE, et al. Risk factors for resistance to antimicrobial agents among nursing home residents. *Am J Epidemiol.* 2003;157:40-7.
- Nicolle LE, Bentley DW, Garibaldi R, et al. Antimicrobial use in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:527-45.
- Loeb M, Simor AE, Landry L, et al. Antibiotic use in Ontario facilities that provide chronic care. *J Gen Intern Med.* 2001;16:376-83.
- Zimmer JG, Bentley DW, Valenti WM, Watson NM. Systemic antibiotic use in nursing homes a quality assessment. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34:703-10.
- Mylotte JM, Keagle J. Benchmarks for antibiotic use and cost in long-term care. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1117-22.
- European Surveillance of Antimicrobial Consumption [consultado 7-2010]. Disponible en: [www.esac.ua.ac.be](http://www.esac.ua.ac.be)
- Warren JW, Palumbo FB, Fitterman L, Speedie SM. Incidence and characteristics of antibiotic use in aged nursing home patients. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:963-72.
- Benoit SR, Nsa W, Richards CL, Bratzler DW, Shefer AM, Steele LM, et al. Factors associated with antimicrobial use in nursing homes: a multilevel model. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2039-44.
- D'Agata E, Mitchell SL. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advance dementia. *Arch Intern Med.* 2008;168:357-62.
- Vaqueiro M, Morón A, Sampere M, Niño J, Segura F. Evolución del uso de antibióticos en un centro sociosanitario de ámbito hospitalario en Cataluña. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:384-7.
- Norman DC, Toledo SD. Infections in elderly persons: an altered clinical presentation. *Clin Geriatr Med.* 1992;8:713-9.
- Castle SC, Norman DC, Yeh M, Miller D, Yoshikawa TT. Fever response in elderly nursing home residents: are the older truly colder? *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:853-7.
- Smith PW, Rusnak PG. Infection prevention and control in the long-term-care facility. SHEA long-term-care committee and APIC Guidelines Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:831-49.
- Gahr P, Harper J, Kieke B Jr, Como-Sabetti K, Christianson R, Williams D, et al. Healthcare professional surveys: judicious antibiotic use in Minnesota long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:473-4.
- Cosgrove SE, Pate A, Song X, Miller RE, Speck K, Banowitz A, et al. Impact of different methods of feedback to clinicians after postprescription antimicrobial review based on the centers for disease control and prevention's 12 steps to prevent antimicrobial resistance among hospitalized adults. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:641-6.
- Dellit TH, Owsn RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, 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.* 2007;44:159-77.
- Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:120-4.
- High KP, Bradley SF, Gravenstein S, Mehr DR, Quagliarello VJ, Richards C, et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:375-94.
- Documento SEFH. Atención farmacéutica especializada en centros sociosanitarios y residencias asistidas. Disponible en: [www.sefhes/normas/atencion](http://www.sefhes/normas/atencion)
- Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, et al. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: culture randomized controlled trial. *BMJ.* 2005;331:669-74.
- Monette J, Miller MA, Monette M, et al. Effect of an educational intervention in optimizing antibiotic prescribing in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1231-5.
- Schwartz DN, Abiad H, DeMarais PL, et al. An educational intervention to improve antimicrobial use in a hospital-based long-term care facility. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1236-42.
- Mody L. Optimizing antimicrobial use in nursing homes: no longer optional. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1301-2.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la farmacia comunitaria y hospitalaria

Olga Delgado Sánchez<sup>a,\*</sup>, Javier Bautista Palomo<sup>b</sup>, Mercedes Sora Ortega<sup>c</sup> y Francisco Moranta Ribas<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>c</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup>Farmacia Comunitaria, Palma de Mallorca, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Antibióticos  
Antimicrobianos  
Política de control de antibióticos  
Farmacia

El uso prudente de antibióticos requiere un abordaje interdisciplinar en el que la farmacia, tanto hospitalaria como comunitaria, desempeña un papel importante. Las actividades que se realizan en la farmacia hospitalaria se pueden dividir en 3 fases: a) antes de la prescripción: mediante la selección de antimicrobianos, la elaboración de guías de profilaxis y tratamiento empírico, y la incorporación de las decisiones en programas informáticos que permitan una prescripción electrónica informada; b) durante la prescripción: evaluación de la prescripción, adecuación de la dosis y pauta a los datos del paciente y de la infección, preparación de las dosis listas para su uso, ajustes farmacocinéticos y monitorización de la duración de los tratamientos, y c) después del tratamiento: realizando auditorías clínicas y medidas de la utilización de antibióticos. Desde la farmacia comunitaria las actividades a realizar son fomentar la adherencia al tratamiento, el seguimiento farmacoterapéutico del paciente para prevenir y detectar problemas relacionados con la medicación, y evitar la dispensación sin prescripción médica. Como propuestas de mejora se considera principalmente la formación en el control del uso de antimicrobianos, la integración en equipos interdisciplinarios y la no venta de medicamentos sin prescripción médica.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement from community and hospital pharmacy

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Antibiotics  
Antimicrobials  
Antimicrobial stewardship programme  
Antibiotic pharmacist

Appropriate use of antibiotics requires an interdisciplinary approach in which hospital and community pharmacies play a key role. The activities carried out in hospital pharmacy can be divided into 3 stages: a) before prescription: through the selection of antimicrobial agents, the creation of guides on prophylaxis and empirical treatments, and incorporation of the decisions into computer programmes that provide detailed electronic prescriptions; b) during prescription: prescription assessment, dose adjustment, patient information and infection data, preparation of doses to be used, pharmacokinetic adjustments and monitoring of treatment duration, and c) after treatment: clinical audits and measurements of the use of antibiotics. In community pharmacy, activities include promoting patient compliance, pharmacotherapeutic follow-up of patients to prevent and detect drug-related problems and avoidance of over-the-counter drug dispensation. Suggestions for improvement include mainly training in monitoring the use of antimicrobials, integration in interdisciplinary teams and avoiding the sale of over-the-counter antibiotics.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para la correspondencia.

Correo electrónico: odelgados@sefh.es (O. Delgado Sánchez).

## Introducción

El uso prudente de antibióticos requiere una participación interdisciplinar en la que la farmacia, tanto hospitalaria como comunitaria, desempeña un papel fundamental, que ha sido reconocido en publicaciones y en documentos institucionales, que definen al farmacéutico como un miembro clave para establecer políticas de control de antibióticos, junto con los médicos, y con la colaboración de microbiólogos clínicos, epidemiólogos y especialistas en sistemas de información y en el control de la infección<sup>1</sup>.

En este artículo se analizan las funciones que se realizan por la farmacia en los distintos ámbitos, y se establecen las propuestas de mejora que contribuirán a cuidar y mejorar el uso de antibióticos.

## Utilización de antibióticos y atención farmacéutica

El objetivo de la atención farmacéutica es la optimización de la terapia farmacológica individualizada de los pacientes para la obtención de los mejores resultados en salud mediante la participación activa de los farmacéuticos<sup>2</sup>. En los últimos 10 años se han realizado numerosos estudios que han constatado la importancia de aplicar procedimientos de atención farmacéutica en el seguimiento del paciente, tanto a nivel hospitalario como en la farmacia comunitaria. Una revisión sistemática valoró la evidencia disponible acerca de las intervenciones de los farmacéuticos clínicos, identificando la terapéutica antimicrobiana como una de ellas<sup>3-6</sup>.

El Departamento de Salud de Inglaterra anunció en 2003 una inversión de 12 millones de libras durante 3 años para apoyar las actividades de la farmacia clínica en la promoción de una prescripción correcta de antimicrobianos<sup>7</sup>. Con esta medida, los farmacéuticos expertos en antibioterapia en Inglaterra pasaron de estar presentes en un 6% de los hospitales en el año 2000 al 88% en 2005<sup>8</sup>; en agosto de 2005 se publicaron recomendaciones similares en Escocia<sup>9</sup>. En la Unión Europea se han establecido las bases para una política y estrategia comunes en este sentido, aunque están pendientes de concretar<sup>10</sup>.

Se han publicado ensayos clínicos con el objetivo de evaluar el papel del farmacéutico en la optimización de la farmacoterapia anti-infecciosa y como consultor para el uso adecuado de antibióticos en los que se han demostrado una disminución de costes de la antibioterapia, de la estancia media y de los días de terapia intravenosa<sup>11-14</sup>.

## Responsabilidades y contribuciones del farmacéutico clínico en el uso adecuado de antimicrobianos

Se dispone de varias revisiones que definen el rol del farmacéutico en el uso adecuado de los antimicrobianos y las responsabilidades específicas que se le atribuyen<sup>3-4</sup>. Las actividades del farmacéutico clínico van más allá de la monitorización de la prescripción y se pueden dividir en 3 fases:

### Antes del tratamiento

- A. La primera actividad que se debe realizar en la farmacia hospitalaria es la selección de antimicrobianos para el hospital, aplicando criterios objetivos de evaluación de la efectividad, seguridad, coste y conveniencia, mediante unos procedimientos establecidos y compartidos entre hospitales<sup>15</sup>.
- B. En el caso de los antimicrobianos, a estos criterios generales de selección hay que añadir aspectos específicos para estos fármacos. Por una parte, la eficacia de los ensayos clínicos no puede extrapolarse directamente, ya que hay que evaluar la flora en cada centro y el patrón de sensibilidad local; por otra parte, hay que incorporar en la selección criterios de política de antibióticos del hospital, lo que hace que un fármaco sobre el que existe mayor evidencia de eficacia, puede no ser el más adecuado si se atiende a criterios de reserva o racionalización en su utilización. Esto hace que se re-

quiera una valoración específica de los antimicrobianos en cada hospital, e incluso para diferentes servicios del hospital.

- C. Además, la selección conlleva establecer la posición del medicamento para su utilización en el hospital mediante:
  - Indicando su lugar en los algoritmos de prescripción.
  - Su inclusión en los protocolos y en las guías de tratamiento empírico de las infecciones.
  - Su valoración, teniendo en cuenta: a) los aspectos relacionados con el mejor tratamiento para un paciente concreto; b) que incorpore criterios para minimizar la utilización de antibióticos relacionados con la aparición de resistencias, y c) que limite la utilización innecesaria de los antibióticos que son últimas líneas de tratamiento y que se deban preservar en concordancia con la política de antibióticos del centro<sup>16</sup>.

- D. La implantación de la prescripción electrónica hace necesaria la incorporación de estos protocolos en los sistemas y algoritmos de prescripción, de forma que facilite al médico la elección del tratamiento según los protocolos de utilización aprobados en el hospital, así como de sistemas de ayuda a la decisión clínica<sup>3</sup>. Se han publicado experiencias muy útiles en el control de antibióticos mediante programas electrónicos<sup>17</sup> o programas en web<sup>18</sup>, que idealmente deberían estar vinculados a los datos de sensibilidad microbiológica.

### Durante el tratamiento

- A. Ante la prescripción de un antibiótico se debe valorar la indicación para la que se solicita; una de las claves de una política de antibióticos es reducir la exposición innecesaria o inapropiada de los microorganismos a los antibióticos en la práctica clínica<sup>19</sup>.
- B. Se deben establecer sistemas de dispensación de medicamentos que aseguren que el paciente recibe el tratamiento antimicrobiano inicial adecuado, según las guías de profilaxis y tratamiento, y de forma rápida, ya que estos factores se asocian con la mortalidad del paciente<sup>20,21</sup>. Posteriormente, mediante la revisión de los cultivos microbiológicos y avisos al médico para adecuar el tratamiento antibiótico, se fomenta la desescalada terapéutica; asimismo, se lleva un seguimiento del paciente informando del momento adecuado para el paso a la vía oral.
- C. Se debe comprobar que la dosificación del antibiótico y la pauta son adecuadas al paciente, por peso, función renal o hepática, así como revisar las alergias medicamentosas o intolerancias previas del paciente.
- D. Una de las áreas de mayor tradición de la farmacia, es la determinación de parámetros farmacocinéticos para minimizar toxicidad de los antimicrobianos y, actualmente, ha adquirido gran desarrollo establecer las pautas basadas en los criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos del antibiótico para optimizar los resultados clínicos.
- E. Es importante valorar las interacciones farmacológicas, tanto las que requieren cambios en la posología (cationes di o trivalentes con quinolonas orales) como las que implican una vigilancia del paciente (carbapenémicos con ácido valproico o linezolid con medicamentos contraindicados con inhibidores de la monoaminoxidasa), y se debe realizar un seguimiento de los parámetros analíticos que puedan mostrar toxicidad conocida a un antibiótico, como la trombocitopenia inducida por linezolid.
- F. El farmacéutico debe valorar sistemáticamente la duración de los tratamientos antibióticos, establecer avisos informáticos para su finalización y aplicar estrategias para la suspensión automática de las profilaxis antibióticas de cirugía, según protocolos del hospital.
- G. Entre las actividades en las que se puede involucrar de forma importante la farmacia hospitalaria, están la dispensación de trata-

mientos al alta hospitalaria, facilitando la continuidad asistencial y asegurando que el paciente entiende la importancia de completar su tratamiento, así como la preparación de medicamentos en forma lista para su uso y la elaboración de las pautas de desensibilización ante pacientes con alergias a penicilinas o sulfamidas sin opción de tratamiento.

*Después del tratamiento*

- A. Las intervenciones para mejorar la prescripción de antibióticos van más allá de lo que dura el tratamiento. Se aconseja realizar auditorías prospectivas de la prescripción, con información de los resultados a los prescriptores, ya que las revisiones aisladas, sin actividades de refuerzo, son insuficientes para cambiar los hábitos de prescripción. También es necesario medir sistemáticamente el consumo de antibióticos y las tendencias en el tiempo. Varios proyectos europeos promocionan políticas de antibióticos y la medida de su uso. Cabe destacar la European Surveillance of Antimicrobial Consumption, la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa<sup>22</sup> o el programa de vigilancia de las infecciones nosocomiales VINCat<sup>23</sup>, que permite la comparación y evaluación de la prescripción de antibióticos en hospitales y en atención primaria<sup>24</sup>. Resulta de utilidad la herramienta Antibiotic Consumption Calculator para facilitar la medida del consumo de antibióticos en hospitales<sup>25</sup>.
- B. Es necesario participar en estudios de utilización de antibióticos en medidas estandarizadas que permitan la comparación entre centros como las dosis diarias definidas (DDD)/100 camas o DDD/100 estancias hospitalarias, o medidas de población como el consumo en DDD/1.000 habitantes-día<sup>26</sup>. Estos estudios aportan datos que permiten identificar áreas de mejora.
- C. Asimismo, se requieren estudios acerca de la calidad de la prescripción de antimicrobianos, y de adhesión a las guías y protocolos del centro, y valorarlo con indicadores clínicos de resultado y con tasas de infecciones nosocomiales, lo que está cobrando gran importancia, especialmente desde que en Estados Unidos Medicare y Medicaid decidieron no cubrir el coste de determinadas infecciones nosocomiales<sup>27</sup>.

**Contribuciones desde la farmacia comunitaria en el uso adecuado de antimicrobianos**

En el ámbito de la farmacia comunitaria, y basados en el concepto de dispensación definido en el Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica<sup>2</sup>, el farmacéutico comunitario ante cualquier prescripción de antibióticos debería seguir un procedimiento para revisar los siguientes aspectos<sup>28-30</sup>:

- Identificar paciente, edad, sexo, y relación con el sujeto que solicita el medicamento si no es el propio paciente.
- Verificar posibles criterios de no dispensación, como alergias, embarazo, lactancia, contraindicaciones o duplicidades.
- Informar al paciente sobre las condiciones especiales de uso, como conservación, manipulación<sup>31</sup>, posología y duración del tratamiento prescrito, incidiendo especialmente en este último aspecto, fomentando el cumplimiento del tratamiento<sup>32</sup>.
- Realizar el seguimiento del tratamiento, prevenir y detectar posibles problemas relacionados con el medicamento, interacciones o reacciones adversas, derivando el paciente al médico si es necesario.
- No dispensar antibióticos sin receta médica, recordando que la receta es el único medio de relación-comunicación entre prescriptor y dispensador reconocido y admitido en la legislación vigente<sup>33</sup>, diferenciando entre la automedicación y la indicación médica sin la correspondiente prescripción.

- Evitar la automedicación con antibióticos, recordando que son ineficaces en infecciones virales, y educando a la población al poner de manifiesto la necesidad de una exploración médica y un diagnóstico clínico previos a la prescripción<sup>34</sup>.
- Participar activamente en programas y políticas de uso racional del antibiótico<sup>34</sup>.

En la farmacia comunitaria recae, en último extremo, toda la responsabilidad de la venta de antibióticos sin receta. En los últimos años se han publicado diferentes estudios en los que se reportan porcentajes de automedicación de hasta el 45,2% de las solicitudes de antibióticos<sup>35-37</sup>. Se constata que en España, a diferencia de otros países de nuestro entorno, se pueden conseguir antibióticos sin receta médica<sup>37,38</sup>, pero ¿es este problema responsabilidad exclusiva del farmacéutico comunitario? Curiosamente, en los estudios que presentaban los índices más altos de automedicación<sup>35,37</sup>, se consideraban como tal todas las dispensaciones de antibióticos sin receta. En los últimos años se han publicado diferentes estudios<sup>34,39,40</sup> que muestran que en un 45-55% de los casos de dispensación sin receta corresponde a indicaciones médicas sin receta (verbalmente, telefónicamente, continuación del tratamiento, peticiones en informes de alta o de urgencia, etc.). El mayor estudio sobre dispensación y solicitud de antibióticos en la farmacia comunitaria, en el que participaron 1.788 farmacéuticos, aunque la muestra no fue representativa<sup>34</sup>, reportó 52.753 registros de solicitud de antibióticos, de los cuales el 22,6% se realizó sin receta, pero solamente se identificó como automedicación un 45%, lo que representa el 10% del total de solicitudes de antibióticos<sup>34</sup>.

**Acciones de mejora**

Después de la revisión, consideramos que hay aspectos en los que hay que incidir para mejorar el uso de antibióticos desde el ámbito de la farmacia. Cabe destacar las siguientes acciones para los próximos años:

- A. Desde la farmacia hospitalaria.
  - Formación de farmacéuticos hospitalarios en el campo de las enfermedades infecciosas y políticas de control de antibióticos.
  - Constitución de equipos interdisciplinares en los hospitales para realizar actividades explícitamente reconocidas para el uso prudente de antimicrobianos.
  - Mantener sistemas de prescripción electrónica asistida que permitan facilitar la elección y utilización adecuada de los antimicrobianos y su seguimiento.
  - Implantación de asesoría en farmacocinética y farmacodinamia de los antimicrobianos.
- B. Desde la farmacia comunitaria.
  - Educación al paciente con tratamiento antibiótico y fomentar la adherencia.
  - Realizar el seguimiento del tratamiento antimicrobiano, para prevenir y detectar posibles problemas relacionados con el medicamento.
  - Exigir la cumplimentación de la receta médica ante toda prescripción de antibióticos, recordando que son el único documento legal que avala su dispensación.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Bibliografía**

1. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology

- gy of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44:159-77.
2. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Ministerio de Sanidad y Política Social [consultado 12-6-2010]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/consenso/home.htm>
  3. Hand K. Antibiotic pharmacists in the ascendancy. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60 Suppl 1:i73-6.
  4. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:638-56.
  5. Carmichael JM, O'Connell MB, Devine B, Kelly HW, Ereshefsky L, Linn WD, et al. Collaborative drug therapy management by pharmacists. *American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy.* 1997;17:1050-61.
  6. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JL, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999;282:267-70.
  7. Department of Health. National Health Service. Hospital Pharmacy initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals, 2003 [consultado 6-6-2010]. Disponible en: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Professionalletters/Chiefmedicalofficerletters/DH\\_4004614](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Professionalletters/Chiefmedicalofficerletters/DH_4004614)
  8. Cooke J, Davey P, Wickens H, Jacklin A, Jamieson C, Gourlay Y, et al. Improving practice: working together to improve the use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:712-4.
  9. Scottish Medicines Consortium. Antimicrobial Prescribing Policy and Practice in Scotland: Recommendations for Good Antimicrobial Practice in Acute Hospitals. August 2005. The Scottish Government [consultado 6-6-2010]. Disponible en: <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2005/09/02132609/26099>
  10. Allerberger F, Gareis R, Jindrák V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2009;7:1175-83.
  11. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr, Wennberg DE, Smith RP Jr, Stephen Prato M. Antibiotic optimization an evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med.* 1997;157:1689-94.
  12. Gentry CA, Greenfield RA, Slater LN, Wack M, Huycke MM. Outcomes of an antimicrobial control program in a teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2000;57:268-74.
  13. Gums JG, Yancey RW Jr, Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy.* 1999;19:1369-77.
  14. Bailey TC, Ritchie DJ, McMullin ST, Kahn M, Reichley RM, Casabar E, et al. A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy.* 1997;17:277-81.
  15. Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS). Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH [consultado 6-6-2010]. Disponible en: <http://genesis.sefh.es/>
  16. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest.* 2006;130:787-93.
  17. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship—reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother.* 2008 62:608-16.
  18. Agwu AL, Lee CK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE, et al. A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clin Infect Dis.* 2008;47:747-53.
  19. Nathwani D, Christie P. The Scottish approach to enhancing antimicrobial stewardship. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60 Suppl 1:69-71.
  20. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: the importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med.* 2006;34:2069-74.
  21. Shorr AF, Micek ST, Kollef MH. Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. *Crit Care Med.* 2008;36:2335-40.
  22. Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Instituto Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación [consultado 12-6-2010]. Disponible en: <http://www.reipi.org/inicio.html>
  23. Programa de vigilància de les infeccions nosocomials VINCAt. Generalitat de Catalunya [consultado 12-6-2010]. Disponible en: [http://www10.gencat.cat/catsalut/cat/prov\\_vincat.htm](http://www10.gencat.cat/catsalut/cat/prov_vincat.htm)
  24. Gyssens IC. All EU hands to the EU pumps: the Science Academies of Europe (EA-SAC) recommend strong support of research to tackle antibacterial resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:89-91.
  25. ESGAP. Antibiotic Consumption Calculator-ABC Calc [consultado 6-6-2010]. Disponible en: [www.esamid.org/research\\_projects/study\\_groups/esgap/abc\\_calc/](http://www.esamid.org/research_projects/study_groups/esgap/abc_calc/)
  26. ATC/DDD Index 2010. 2010 [consultado 6-6-2010]. Disponible en: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)
  27. McQuillen DP, Petrak RM, Wasserman RB, Nahass RG, Scull JA, Martinelli LP. The value of infectious diseases specialists: non-patient care activities. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1051-63.
  28. Eyaralar MT. Procedimiento para la dispensación activa de antibióticos. Primer Programa de Atención Farmacéutica para la dispensación de antibióticos. *Pharmaceutical Care España.* 2006;8:149-52.
  29. Baos BA, Diogene E, Eguilleor A, Eyaralar T, Ibáñez J, Mediavilla A, et al. Documento de Consenso sobre utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria.* 2006;38:174-7.
  30. Ortega A, Pérez de Ágreda S, García-Lozano F. Actuación del farmacéutico ante la demanda de antibióticos sin receta en la Oficina de Farmacia. *Pharmaceutical Care España.* 2006;8:154-9.
  31. García de Bikuña B. La problemática de las especialidades farmacéuticas complejas: una aproximación desde la Farmacia Comunitaria. Universidad de Pamplona: Tesis Doctoral; 2005.
  32. Andrés JC, Andrés NF, Fornos JA. Evaluación de la intervención farmacéutica sobre cumplimiento en terapia antibiótica. *Seguim Farmacoter.* 2004;2:97-102.
  33. Ley 29/2006, 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [consultado 6-6-2010]. Disponible en: [http://noticias.juridicas.com/base\\_datos/Admin/I29-2006.html](http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/I29-2006.html)
  34. Salar Ibáñez L, Eyaralar Riera M, Baixauli Fernández V, Fité Novellas B, García Cebrián F, Gervás Camacho J. Demanda de antibióticos sin receta en Farmacia Comunitaria. *Pharmaceutical Care España.* 2006;8:147-97.
  35. García Rodríguez JA, Gomis Gavilán M, González Núñez J; y grupo para el estudio del uso racional de los antibióticos orales (Urano). Informe acerca del uso racional de los antimicrobianos, Documento de Consenso. Madrid: Doyma; 1999. p. 1-104.
  36. Ripoll MA, Orero A, González J; por el grupo Urano. Prescripción de antibióticos en atención primaria en España. Motivos y características. *Medicina General.* 2002;48:785-90.
  37. Llor C, Cots JM. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1345-9.
  38. Grigoryan L, Haarijer-Rysjamp FM, Burgerhof JG, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A. Self medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:452-9.
  39. Moranta Ribas F, Sitjar Garí A, Maroto Yagüe A, Sanz Guillén M. Caracterización de la automedicación con antibióticos en una farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España.* 2008;10:57-62.
  40. Barris D, Sabio B, Garrido B, Gutiérrez Álvarez JL, Martínez-Rey A. Evolución de la demanda de antibióticos orales sin receta en una farmacia comunitaria. *Seguim Farmacoter.* 2005;2:84-9.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Uso prudente de antimicrobianos y propuestas de mejora en veterinaria

Lucas Domínguez Rodríguez <sup>a,\*</sup>, Miguel Ángel Moreno Romo <sup>a,b</sup>, M. Concepción Porrero Calonge <sup>a</sup>  
y Sonia Téllez Peña <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET), Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense, Madrid, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
Antimicrobianos  
Resistencias  
Salud pública  
Sanidad animal  
Uso prudente  
Vigilancia

Las alertas que se produjeron en las dos últimas décadas del siglo xx en relación con las resistencias a antimicrobianos en ganadería, han conducido al desarrollo de diferentes medidas que han mejorado sustancialmente el uso de los antimicrobianos en veterinaria. Estas medidas tienen que ver fundamentalmente con la aplicación de la nueva ley del medicamento y del paquete de higiene.

Aunque el nivel de concienciación de los organismos reguladores es muy satisfactorio, y los sistemas de vigilancia implantados y la promoción del uso prudente comienzan a dar sus frutos, es necesario seguir insistiendo en ellas, al mismo tiempo que se promueven acciones alternativas al empleo de antimicrobianos, especialmente las dirigidas a la prevención de las enfermedades bacterianas, tanto de forma específica, mediante vacunación y mejora de la bioseguridad (utilización de insecticidas, desinfectantes y repelentes), como de forma general mejorando las instalaciones ganaderas y el bienestar animal. Todas estas alternativas conducirían a una menor necesidad de utilización de antimicrobianos en animales.

Estas actuaciones deben complementarse con las acciones formativas y de concienciación de todos los agentes implicados (veterinarios, ganaderos, industria farmacéutica, distribuidores de medicamentos y grandes distribuidores de alimentos), así como con el establecimiento de cauces de cooperación más eficaces entre la medicina humana y la veterinaria.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prudent use of antimicrobial agents and proposals for improvement in veterinary medicine

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
Antimicrobial agents  
Resistance  
Public health  
Animal health care  
Prudent use  
Surveillance

The alarms that have sounded in the last two decades of the 20<sup>th</sup> century in the field of antimicrobial resistance in livestock farming have led to the development of various measures that have substantially improved the use of antimicrobial agents in veterinary medicine. These measures mainly involve the implementation of new pharmaceutical legislation and the hygiene package provisions.

Even though awareness of the regulations is high, surveillance systems have been implemented and the promotion of appropriate use has begun to show results, it is necessary to maintain these measures while promoting alternatives to the use of antimicrobials. In particular, alternatives are needed for those agents used for prevention of bacterial diseases, either specifically, through vaccination and improvement of biosafety (use of insecticides, disinfectants and insect repellents), or generally by improving farm facilities and animal welfare. All of these alternatives would reduce the need to use antimicrobial agents in animals. These actions should be complemented by training for all those players involved (veterinarians, farmers, the pharmaceutical industry, veterinary medicines suppliers and food retailers), and by establishing more effective cooperation between human and veterinary medicine.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para la correspondencia.

Correo electrónico: lucasdo@visavet.ucm.es (L. Domínguez Rodríguez).

## Introducción

En la Unión Europea (UE), los antimicrobianos utilizados en animales se consideran medicamentos veterinarios. Son, por tanto, sustancias curativas de las enfermedades infecciosas de los animales fundamentales para proteger su salud y bienestar, evitando su sufrimiento y, por extensión, protegiendo la salud pública. Su uso como promotores de crecimiento está prohibido en la UE desde enero de 2006.

En general, los procedimientos para su autorización y uso son equivalentes a los utilizados para los de uso humano, siendo imprescindible: a) la autorización previa a su puesta en el mercado y comercialización, basada en estudios científicos que demuestren su seguridad, eficacia y calidad; b) la prescripción veterinaria, y c) que las entidades dedicadas a su distribución y dispensación estén previamente autorizadas.

Presentan también algunas singularidades, como la definición del tiempo de espera, que es el tiempo mínimo que ha de transcurrir entre la administración de un medicamento y la obtención de alimentos del animal tratado, y la obligación de mantener un registro de dichos tratamientos (Real Decreto 1749/1998, art. 8). Además, su autorización está sujeta a una evaluación medioambiental muy estricta como parte de los estudios de seguridad.

En cuanto a su uso, en el caso de animales de compañía, los tratamientos suelen aplicarse de forma individual, por vía oral o parenteral, siguiendo el modelo ya conocido de utilización en personas. En cambio, en los animales de renta, coexisten dos formas de utilización: a) en los animales de gran valor, su aplicación se realiza también de forma individual; b) adicionalmente, hay una variante en los tratamientos, que consiste en su aplicación a una unidad epidemiológica formada por más de un individuo. Este tratamiento sería similar, por ejemplo, al que se hace en determinados procesos infecciosos en medicina humana a los contactos de individuos enfermos. En estos casos, cobra mayor importancia la aplicación del medicamento por vía oral, ya sea en el agua de bebida o mediante pienso medicamentoso.

El objetivo del presente trabajo es revisar el riesgo que el uso de antimicrobianos en animales tiene para la salud pública y la sanidad animal, así como la enumeración de las medidas que se han puesto en marcha desde la producción y la sanidad animal, incluyendo propuestas de mejora para minimizar dichos riesgos.

## Impacto de las resistencias detectadas en animales sobre la salud pública

Además del indudable efecto que la aparición de resistencias supone para la salud de los animales (fallos terapéuticos, etc.), se han publicado opiniones contradictorias del impacto que las resistencias a antimicrobianos existentes en bacterias presentes en animales tienen sobre la salud pública<sup>1</sup>.

Uno de los primeros modelos estudiados fue la resistencia a fluoroquinolonas en *Campylobacter*, cuya aparición en personas se asoció epidemiológicamente con el uso de quinolonas en pollos en Países Bajos<sup>2</sup>. La probada capacidad zoonótica de *C. jejuni* y *C. coli* hace pensar que los niveles altos de resistencia frente a macrólidos y quinolonas detectados en las cepas animales, estudiadas por la Red Española de Vigilancia Veterinaria de Resistencias a los Antimicrobianos (VAV) (tabla 1), suponen un riesgo para la salud humana; sin embargo, los datos españoles publicados señalan un nivel bajo de resistencia frente a macrólidos tanto en *C. jejuni* de niños<sup>3</sup> como en aislados hospitalarios de *Campylobacter* spp.<sup>4</sup>, e igualmente son bajos los datos recogidos de cepas humanas en la UE en 2006<sup>5</sup>, lo que, en el caso de los macrólidos, no apoya la hipótesis anteriormente señalada.

Un razonamiento similar puede aplicarse al caso de las salmonelas, aunque los niveles de resistencia detectados por la Red VAV son mucho más bajos y, por tanto, menos preocupantes (tabla 1).

La interpretación en términos de impacto sobre la salud pública de los datos obtenidos con bacterias intestinales indicadoras es, en cambio, más difícil. En los datos de vigilancia de *E. coli* de la Red VAV (tabla 1) destaca, sin duda, el incremento en los niveles de resistencia frente a cefalosporinas de tercera generación, siendo difícil precisar el origen de estas resistencias. En los enterococos, el segundo modelo de bacteria intestinal empleado en la Red VAV, los datos acumulados dejan claro que en España los niveles de resistencia frente a vancomicina son muy bajos en los animales (tabla 1), al igual que ocurre en las personas<sup>6</sup>.

Otra bacteria zoonótica no cubierta directamente por la Red VAV, pero de la que tenemos información directa en nuestro laboratorio, es *Mycobacterium bovis*. En las cepas multirresistentes que ocasionaron entre 1993 y 1995 un brote hospitalario en personas en España, la hipótesis más plausible es que la resistencia apareciera después de la adaptación de una cepa animal a la especie humana, con la adquisición posterior de mecanismos de resistencia<sup>7</sup>.

También podemos valorar los datos existentes en bacterias patógenas o no de animales, con escasa o nula capacidad zoonótica, que indican que son muy pocos los casos documentados en los que sus genes de resistencia han pasado a cepas patógenas para personas. Un ejemplo reciente es el caso de la resistencia a  $\beta$ -lactámicos mediada por ROB-1, ya que el gen correspondiente ha sido detectado en aislados de *Haemophilus influenzae* (agente patógeno humano) dentro del plásmido pB1000, previamente descrito en *Pasteurella multocida* (microorganismo que puede colonizar tanto personas como animales)<sup>8</sup>.

Otro caso es el clon ST398 de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) que recientemente se ha diseminado por Europa en cerdos. La presencia de este clon en la especie humana es muy limitada y los casos clínicos que se han producido han estado relacionados con un contacto muy estrecho con el ganado porcino, pudiéndose considerar como una enfermedad profesional<sup>9-11</sup>.

Los ejemplos anteriores indican que todavía es necesario estudiar con mayor profundidad el problema de la posible transferencia de resistencias entre el entorno animal y el humano, así como estimular la colaboración entre medicina humana y veterinaria.

## Acciones en marcha

La Conferencia de Copenhague (1998) supuso un punto de partida en las acciones que se deben emprender para contener el problema de las resistencias a antimicrobianos en veterinaria. Las tres líneas básicas de acción son:

### Vigilancia veterinaria de consumo de antimicrobianos

La primera medida para disminuir el problema de las resistencias es el control del uso de los antimicrobianos. La industria farmacéutica en la UE mueve anualmente unos 155 billones de euros<sup>12</sup>, de los cuales aproximadamente el 5% es por venta de antimicrobianos. De ellos, se estima que el 89% es por venta de antimicrobianos en medicina humana y sólo un 11% va destinado a los animales<sup>13</sup>.

A pesar del interés y la necesidad de disponer de datos desagregados para medir el consumo en animales, a día de hoy hay pocos datos accesibles. El último estudio europeo<sup>14</sup> se ha centrado en 10 países con información disponible: República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Países Bajos, Noruega, Suecia, Suiza y Reino Unido. En la mayor parte de los casos, esta información se presenta en forma de cantidades totales de sustancia activa empleada anualmente (no permiten desagregar su uso por especies animales), aunque en algunos países, como Dinamarca, Francia y Países Bajos, los datos permiten conocer dicha distribución.

Las fuentes de información comúnmente utilizadas, dependiendo de cada país, son: la receta veterinaria, el registro de las granjas, la industria farmacéutica y los distribuidores de medicamentos.

**Tabla 1**  
Niveles de resistencia, frente a antimicrobianos representativos de cada grupo, en las bacterias zoonóticas y comensales incluidas en la Red VAV y obtenidas en mataderos en 2009

	Aves										Bovino									
	<i>S. entérica</i>	<i>C. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. entérica</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. entérica</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>			
Número de aislados	112	118	278	104	94	10	55	60	197	104	143	29	92	52	256	21	16			
<b><i>β</i>-lactámicos</b>																				
AMP	49,1 <sup>a</sup>	58,5 <sup>b</sup>	69,1 <sup>c</sup>	11,5 <sup>c</sup>	0,0 <sup>c</sup>	30,0 <sup>a</sup>	56 <sup>b</sup>	70,6 <sup>b</sup>	71,1 <sup>c</sup>	25 <sup>c</sup>	0,7 <sup>c</sup>	6,9 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	38,1 <sup>b</sup>	15,6 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>			
FOT	0,9 <sup>a</sup>	nd	1,1 <sup>c</sup>	nd	nd	10,0 <sup>a</sup>	nd	nd	26,4 <sup>d</sup>	nd	nd	0 <sup>a</sup>	nd	nd	0,4 <sup>c</sup>	nd	nd			
IMI	0,0 <sup>d</sup>	nd	0,0 <sup>d</sup>	nd	nd	0,0 <sup>d</sup>	nd	nd	0 <sup>d</sup>	nd	nd	0 <sup>d</sup>	nd	nd	0 <sup>d</sup>	nd	nd			
<b>Aminoglucósidos</b>																				
STR	47,3 <sup>a</sup>	91,6 <sup>a</sup>	75,9 <sup>c</sup>	74,0 <sup>c</sup>	78,7 <sup>c</sup>	20,0 <sup>a</sup>	65,5 <sup>a</sup>	8,3 <sup>a</sup>	68 <sup>c</sup>	61,5 <sup>c</sup>	44,1 <sup>c</sup>	6,9 <sup>a</sup>	84,61 <sup>a</sup>	18,47 <sup>a</sup>	35,5 <sup>c</sup>	14,3 <sup>c</sup>	12,5 <sup>c</sup>			
GEN	7,1 <sup>a</sup>	28,7 <sup>a</sup>	7,2 <sup>c</sup>	2,9 <sup>c</sup>	29,8 <sup>c</sup>	0,0 <sup>a</sup>	27,3 <sup>a</sup>	3,3 <sup>a</sup>	10,2 <sup>c</sup>	6,7 <sup>c</sup>	15,4 <sup>c</sup>	0 <sup>a</sup>	15,4 <sup>a</sup>	6,5 <sup>a</sup>	3,1 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	18,8 <sup>c</sup>			
AMK	0,0 <sup>d</sup>	nd	0,0 <sup>e</sup>	nd	nd	0,0 <sup>d</sup>	nd	nd	0 <sup>e</sup>	nd	nd	0 <sup>d</sup>	nd	nd	0 <sup>e</sup>	nd	nd			
<b>Fenicolos</b>																				
CHL	25,0 <sup>a</sup>	0,0 <sup>b</sup>	27,3 <sup>c</sup>	1,0 <sup>c</sup>	34,0 <sup>c</sup>	10,0 <sup>a</sup>	0,0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	18,8 <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>	16,1 <sup>c</sup>	3,4 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	9,8 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	12,5 <sup>c</sup>			
<b>Quinolonas</b>																				
CIP	11,6 <sup>a</sup>	94,0 <sup>a</sup>	29,9 <sup>c</sup>	1,9 <sup>b</sup>	14,9 <sup>b</sup>	50,0 <sup>a</sup>	96,4 <sup>a</sup>	90 <sup>a</sup>	87,3 <sup>c</sup>	21,2 <sup>b</sup>	42 <sup>b</sup>	0 <sup>a</sup>	69,23 <sup>a</sup>	58,69 <sup>a</sup>	3,9 <sup>c</sup>	0 <sup>b</sup>	12,5 <sup>b</sup>			
<b>Macrólidos</b>																				
ERY	nd	70,1 <sup>a</sup>	nd	69,2 <sup>c</sup>	78,7 <sup>c</sup>	nd	43,6 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	nd	76,9 <sup>c</sup>	69,9 <sup>c</sup>	nd	23,07 <sup>a</sup>	4,34 <sup>a</sup>	nd	19 <sup>c</sup>	25 <sup>c</sup>			
<b>Tetraciclina</b>																				
TET	80,4 <sup>a</sup>	99,4 <sup>a</sup>	90,3 <sup>c</sup>	86,5 <sup>c</sup>	95,7 <sup>c</sup>	30,0 <sup>a</sup>	98,2 <sup>a</sup>	80 <sup>a</sup>	75,1 <sup>c</sup>	86,5 <sup>c</sup>	90,9 <sup>c</sup>	13,8 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	63,04 <sup>a</sup>	48,4 <sup>c</sup>	71,4 <sup>c</sup>	62,5 <sup>c</sup>			
<b>Glucopéptidos</b>																				
VAN	nd	nd	nd	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	nd	nd	nd	nd	1 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	nd	nd	nd	nd	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>			
<b>Inhibidores de síntesis de purinas</b>																				
SMX	60,7 <sup>a</sup>	nd	69,8 <sup>c</sup>	nd	nd	10,0 <sup>a</sup>	nd	nd	53,8 <sup>c</sup>	nd	nd	13,8 <sup>a</sup>	nd	nd	35,2 <sup>c</sup>	nd	nd			
TMP	25,9 <sup>a</sup>	nd	71,2 <sup>c</sup>	6,7 <sup>f</sup>	42,6 <sup>f</sup>	0,0 <sup>a</sup>	nd	nd	47,7 <sup>c</sup>	19,2 <sup>f</sup>	49 <sup>f</sup>	6,9 <sup>a</sup>	nd	nd	17,6 <sup>c</sup>	0 <sup>f</sup>	25 <sup>f</sup>			

AMK: amikacina; AMP: ampicilina; CHL: cloranfenicol; CIP: ciprofloxacino; ERY: eritromicina; FOT: ceftioxima; GEN: gentamicina; IMI: imipenem; nd: no determinado; STR: estreptomicina; TET: tetraciclina; TMP: trimetoprim; VAN: vancomicina.

<sup>a</sup> EFSA: The EFSA Journal. 2007;96:1-46.

<sup>b</sup> EUCAST: <http://www.eucast.org>

<sup>c</sup> EFSA: The EFSA Journal. 200;141:1-44.

<sup>d</sup> CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute (M100 S17).

<sup>e</sup> BSAC: British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing (9 January 2010).

<sup>f</sup> VAV: Red de Vigilancia Veterinaria de resistencias a antibióticos.

En la actualidad, hay una petición de la Comisión Europea a la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>15</sup> para que lidere la recogida de datos de consumo y gestione la base de datos resultante, que se enmarca a su vez dentro de la estrategia global de la UE sobre resistencia a los antimicrobianos. De momento, no hay una base legal para que EMA exija estos datos a los estados miembros<sup>16</sup>, aunque las autoridades nacionales están respaldadas legalmente (Directiva 2001/82/EC y Reglamento 726/2004) para solicitar los datos a la industria farmacéutica. Se ha iniciado así un proyecto denominado European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption<sup>17</sup> destinado a reunir y evaluar estos datos. En el caso español, en el que el control de la distribución y el uso de antimicrobianos se realiza por las autoridades competentes (comunidades autónomas), este estudio será realizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con la colaboración de la Red VAV, con la información suministrada por las industrias farmacéuticas del sector de medicamentos veterinarios.

#### *Vigilancia veterinaria de resistencia a los antimicrobianos*

El modelo imperante de programas de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en veterinaria en la mayor parte de los países europeos es el establecido en Dinamarca desde 1995<sup>18</sup>, detectándose la necesidad de obtener datos comparables. Esta iniciativa ha sido puesta en marcha por la UE mediante estudios armonizados (salmonelas, *Campylobacter*, *Escherichia coli* y enterococos), en la que se han adoptado puntos de corte de resistencia unificados<sup>19,20</sup>, como se observa en el informe de la European Food Safety Authority (EFSA)<sup>21</sup>.

*Sistema español.* La Red VAV data de 1996<sup>22</sup> y fue creada según el modelo danés mencionado. Se ha orientado hacia las bacterias de mayor interés desde el punto de vista de la salud pública, que son las bacterias zoonóticas presentes en los animales sacrificados en los mataderos. El programa de vigilancia incluye en la actualidad las especies animales de mayor producción cárnica (cerdos, pollos y bovinos), en las que se investiga la presencia de bacterias zoonóticas (*Salmonella enterica*, *C. jejuni* y *C. coli*) y comensales del intestino (*E. coli*, *Enterococcus faecium* y *E. faecalis*), y su resistencia asociada.

Hasta el momento se han analizado más de 10.000 bacterias y los resultados se han publicado en los boletines de la Red VAV y en los informes de Fuentes y Tendencias de la Unión Europea, desde su edición de 2004.

#### *Iniciativas de uso prudente*

El uso prudente de los antimicrobianos se define como su empleo en los animales bajo prescripción veterinaria, sólo cuando sea necesario y respetando las condiciones de aplicación especificadas en la ficha técnica del producto.

La preocupación europea por preservar la actividad de los antimicrobianos para tratar las enfermedades humanas quedó patente en 1969 a través del informe Swann, en el que se establecían criterios para no emplear como promotores de crecimiento en los animales, antimicrobianos que pudieran suponer un riesgo para la salud pública. Como consecuencia, la UE inició un proceso paulatino de eliminación de promotores de crecimiento que finalizó en enero de 2006<sup>23</sup>, con la prohibición del uso de antimicrobianos como promotores en su territorio.

Además de esta iniciativa, se han venido desarrollando otras actuaciones.

Cabe destacar la iniciada por la Federación Internacional de Veterinarios y las patronales de las industrias farmacéuticas productoras de medicamentos veterinarios (IFAH-Europa), junto con otras asociaciones, que han promovido la Plataforma Europea para el uso responsable de medicinas en animales (EPRUMA) para "contribuir al mantenimiento de la eficacia de los antimicrobianos, proporcionando un marco descriptivo de buenas prácticas".

Asimismo, la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE) ha establecido un grupo de trabajo cuyas conclusiones sobre el uso responsable y prudente han quedado reflejadas en el código sanitario para los animales terrestres<sup>24</sup>.

En España, al igual que sus homólogos en la esfera internacional, el Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino y la AEMPS, junto con la patronal de la industria farmacéutica española VETERINDUSTRIA ([www.veterindustria.com](http://www.veterindustria.com)), vienen apoyando y promoviendo el uso responsable de los antimicrobianos a través de publicaciones y conferencias destinadas tanto a veterinarios como a ganaderos.

#### **Propuestas de mejora**

Nuestro análisis identifica tres líneas prioritarias de mejora: la formación y concienciación de todos los agentes implicados, el apoyo al desarrollo de alternativas al uso de los antimicrobianos<sup>25-27</sup> y la potenciación de la colaboración entre medicina humana y veterinaria<sup>28</sup>.

#### *Formación y concienciación*

Es necesario mejorar la formación de los veterinarios en todos los aspectos que conciernen a los antimicrobianos y a su utilización.

En los estudios de grado en veterinaria, sería necesario integrar todos estos conocimientos, de forma que permitiera a los futuros profesionales conocer y comprender todo lo referente a los antimicrobianos, tanto en sus aspectos básicos (farmacología) como aplicados (terapéutica). Ello permitiría hacer hincapié en las estrategias adecuadas para su uso incluyendo el diagnóstico, la realización de antibiogramas, la elección del principio activo, la posología, la forma de administración, el tiempo de espera cuando proceda y las alternativas a su uso. También incluiría el uso de la información proporcionada por los sistemas de vigilancia en diferentes especies animales y microorganismos.

En la etapa profesional, sería necesario realizar campañas informativas y cursos de actualización, dirigidos a renovar la formación sobre los riesgos para la salud y notificación en farmacovigilancia.

No debe dejarse de lado el papel crítico que juegan los distribuidores de medicamentos y los responsables de los animales a la hora de dispensar y aplicar los tratamientos, siendo su formación y compromiso imprescindibles para garantizar un uso adecuado. Asimismo, los grandes distribuidores de alimentos pueden jugar un importante papel en el uso de antimicrobianos mediante la imposición a sus proveedores de sistemas de producción en los que el uso de antimicrobianos esté restringido.

#### *Apoyo a la investigación y desarrollo de alternativas al uso de antimicrobianos*

En algunas ocasiones, resulta más sencillo aplicar un tratamiento antimicrobiano para solucionar un proceso infeccioso que prevenir la aparición de la enfermedad frente a la que, a veces, no se dispone de vacunas eficaces.

Es necesario reducir costes y facilitar el proceso de registro y uso de los productos inmunológicos. Cuando no haya un producto registrado, las autovacunas pueden ser una alternativa válida.

La clave del éxito en la lucha contra la resistencia a los antibióticos consiste en disminuir sustancialmente su uso, estableciendo un planteamiento integrado en el que se estudien las enfermedades infecciosas considerando la interacción entre hospedador, agente infeccioso y medio ambiente. La nueva estrategia se centra en disminuir la tasa de infección y/o enfermedad, de tal forma que el uso de los antibióticos quede reservado como última opción para evitar el sufrimiento de los animales. Para ello, es necesario que las administraciones, tanto nacionales como europeas, faciliten el desarrollo y

registro de nuevos productos y animen a compartir conocimientos entre los estados miembros, en especial en lo referente a biocidas, insecticidas y repelentes.

Lo mismo puede decirse del uso de sustancias prebióticas, probióticas y otras que minimicen la colonización intestinal por patógenos. Deben establecerse sistemas objetivos que permitan la evaluación de su eficacia.

El incremento de la bioseguridad en las granjas y detección precoz de los individuos infectados en la colectividad permitiría individualizar los tratamientos y, en ocasiones, disminuir su coste.

#### Colaboración médicos-veterinarios

Asimismo, sería necesario aumentar la colaboración entre los sectores de medicina humana y veterinaria en lo referente al uso de antimicrobianos y las resistencias que su uso está generando, en sintonía con las ideas de la veterinaria de salud pública y las recomendaciones y llamamientos que a este respecto se están produciendo (<http://www.oneworldonehealth.org>).

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Cox LA, Popken DA. Quantifying potential human health impacts of animal antibiotic use: enrofloxacin and macrolides in chickens. *Risk Anal.* 2006;26:135-46.
2. Endtz HP, Ruijs JG, Van Klingeren B, Jansen WH, Van der Reyden T, Mouton RP. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother.* 1991;27:199-208.
3. García-Campos JA, Alarcón T, Domingo D, Menéndez-Rivas M, López-Brea M. Sensibilidad en *Campylobacter jejuni* a ocho antibióticos en cepas aisladas de muestras clínicas de niños. *Rev Esp Quimioterap.* 2003;16:216-20.
4. Ruíz J, Marco F, Oliveira I, Vila J, Gascón J. Trends in antimicrobial resistance in *Campylobacter* spp. causing traveler's diarrhea. *APMIS.* 2007;115:218-24.
5. European Food Safety Authority (EFSA). The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial resistance and Foodborne outbreaks in the European Union in 2006 [consultada 19-5-2010]. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/130r.pdf>
6. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Annual Report 2008. 2009 [consultada 19-5-2010]. Disponible en: [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008\\_final\\_tcm61-65020.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf)
7. Romero B, Aranaz A, Bezos J, Álvarez J, De Juan L, Mateos A, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates with the same spoligotyping profile as isolates from animals. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3405-8.
8. San Millán A, García-Cobos S, Escudero JA, Hidalgo L, Gutiérrez B, Carrilero L, et al. *Haemophilus influenzae* clinical isolates with plasmid pB100 bearing blaROB-1: fitness cost and interspecies dissemination. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1506-11.

9. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1965-6.
10. Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol.* 2008;128:298-303.
11. Wagenaar JA, Yue H, Pritchard J, Broekhuizen-Stins M, Huijsdens X, Mevius DJ, et al. Unexpected sequence types in livestock associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): MRSA ST9 and a single locus variant of ST9 in pig farming in China. *Vet Microbiol.* 2009;139:405-9.
12. Farmaindustria. Memoria anual 2008 [consultada 20-5-2010]. Disponible en: [http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma\\_097155.pdf](http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_097155.pdf)
13. IFAH Europe. Sales. Julio 2009 [consultada 20-5-2010]. Disponible en: <http://www.ifaheurope.org/CommonTP.aspx?SubMenuId=37&MenuId=3>
14. European Food Safety Authority (EFSA). Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. *EFSA J* 2009;7(11):1372 [consultada 19-5-2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/meetings/conferences/25nov09.htm>
15. European Commission. Staff working paper of the services of the Commission on antimicrobial resistance. SANCO/6876/2009r6. 2009 [consultada 19-5-2010]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/salmonella/antimicrobial\\_resistance.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/salmonella/antimicrobial_resistance.pdf)
16. MARAN 2008. Monitoring of Antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in The Netherlands in 2008. March 2010 [consultada 19-5-2010]. Disponible en: [http://www.wur.nl/NR/rdonlyres/41DCFC7B-5033-4504-9495-39C0973B3C7C/105836/MARAN\\_2008.pdf](http://www.wur.nl/NR/rdonlyres/41DCFC7B-5033-4504-9495-39C0973B3C7C/105836/MARAN_2008.pdf)
17. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC), 2010 [consultada 19-5-2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/htmls/vet/antimicrobial/antimicrobial.htm>
18. Moreno MA, Porrero MC, Teshager T, Herrero IA, Domínguez L. Redes de vigilancia veterinaria de resistencias a los antimicrobianos. En: San Andrés M, Bagio JC, editores. Antimicrobianos y antiparasitarios en medicina veterinaria. Buenos Aires: Editorial Intermédica; 2007. p. 719-41.
19. Decisión de la Comisión de 12 de junio de 2007 sobre la vigilancia armonizada de la resistencia a los antimicrobianos en la *Salmonella* en aves de corral y cerdos. *Diario Oficial de la UE*, 14/06/2007, L153:26-29.
20. European Food Safety Authority (EFSA). Report from the Taks Force on Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. from food animals. *EFSA J.* 2008;141:1-44.
21. European Food Safety Authority. The Community Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in the European Union in 2004-2007. *EFSA J.* 2010;8:1309.
22. Moreno MA. Red de Vigilancia Veterinaria de Resistencias a antimicrobianos. *Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias.* 2008;XVI:263-74.
23. Soulsby L. Antimicrobials and animal health: a fascinating nexus. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60 Suppl 1:i77-8.
24. OIE. Uso responsable y prudente de productos antimicrobianos en medicina veterinaria, en: Código Sanitario para los Animales Terrestres (capítulo 6.10). 2009 [consultada 28-4-2010]. Disponible en: [http://www.oie.int/esp/normes/mcode/es\\_chapitre\\_1.6.10.htm](http://www.oie.int/esp/normes/mcode/es_chapitre_1.6.10.htm)
25. Grupo para el Estudio del uso Racional de los Antibióticos Orales. Informe acerca del uso racional de los antimicrobianos. Documento de consenso. Proyecto Urano. Madrid: Doyma; 1999.
26. Errecalde JO. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública. *Estudios FAO: Producción y sanidad animal.* Roma; 2004.
27. EASAC. Tackling antibacterial resistance in Europe. The Royal Society editors. London; junio 2007.
28. Enserink M. Initiative aims to merge animal and human health science to benefit both. *Science.* 2007;316:1553.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## El papel de la industria farmacéutica. ¿Por qué no se comercializan nuevos antibióticos?

César García-Rey

Consultor Independiente de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, SEIMC, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Industria farmacéutica  
Investigación y desarrollo (I+D)  
Antibióticos  
Rentabilidad

El escaso o nulo interés social y político en el problema de las resistencias a antibióticos, la dificultad en la identificación de moléculas activas frente a nuevas dianas, pero, sobre todo, su baja rentabilidad relativa frente a otras clases de fármacos, así como la incertidumbre y arbitrariedad por parte de las autoridades regulatorias a la hora de evaluar su eficacia, están en la base de la enorme reducción en el ritmo de comercialización de nuevos antibióticos. Las condiciones actuales no favorecen la inversión en nuevos antibióticos por parte de la industria farmacéutica, que tiene a su disposición áreas terapéuticas con mucha mayor rentabilidad potencial y otros problemas propios de los que ocuparse. Ya que no se puede forzar a la industria a desarrollar antibióticos habrá que implementar lo antes posible políticas que estimulen su interés en ellos, o bien encontrar la manera de que los diferentes estados y autoridades sustituyan a la industria farmacéutica en esta tarea.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Keywords:

Pharmaceutical industry  
Research and development (R&D)  
Antibiotics  
Profitability

### The role of the pharmaceutical industry. Why aren't new antibiotics being marketed?

#### ABSTRACT

The lack or absence of social and political interest in the problem of antibiotic resistance, the difficulty in identifying active molecules against new targets, and above all, low profitability in comparison to other types of drugs, as well as uncertainty and the arbitrary nature of regulatory authorities in terms of assessing effectiveness, all contribute to a significant slowdown in the marketing of new antibiotics. Current conditions do not favor investment in new antibiotics by the pharmaceutical industry, which has available therapeutic areas with far greater profit potential, and other problems of its own to handle. Since we cannot force the industry to develop antibiotics, it is necessary to implement policies as soon as possible that stimulate interest in developing them, or find a way for the states and regulatory authorities to replace the pharmaceutical industry in this task.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

A lo largo de las últimas décadas, y acelerándose en los últimos años, han convergido una serie de diferentes condiciones que en nada favorecen la comercialización de nuevos antibióticos, en claro contraste con lo que ocurre en otras áreas dentro del campo de las enfermedades infecciosas, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las hepatitis virales, las infecciones fúngicas y las vacunas, en las que la aparición de nuevas

moléculas es poco menos que frenética. La aprobación de nuevos antibióticos ha disminuido drásticamente a lo largo de las últimas 3 décadas. Entre 1983 y 1987 se aprobaron en Estados Unidos 16 nuevos antibióticos, lo que contrasta con los 5 aprobados entre 2003 y 2007. La situación no sólo no tiene perspectivas de mejorar, sino que, por el contrario, tiende incluso a empeorar, con un solo antibacteriano, doripenem, aprobado entre 2008 y 2009 (<http://www.idsociety.org/10x20.htm>). Paradójicamente, esto ocurre en un entorno epidemiológico de incremento generalizado y continuado de la resistencia a los antibióticos disponibles, y para el que hay muy pocas opciones terapéuticas (y en ocasiones, ninguna) en el caso de infección por ciertos microorganismos causantes de una elevada morbilidad y mortalidad.

Correo electrónico: cesar@cgarciarey.jazztel.es

## Escasa percepción social y política del problema

Hay una notable falta de concienciación social y política del problema de la resistencia a antibióticos, entre otras razones, por el hecho de que las enfermedades infecciosas han sido desplazadas de su papel de enemigos de la humanidad, por las enfermedades cardiovasculares, las neoplásicas y las del aparato respiratorio<sup>1</sup>. Se atribuye al Dr. William H. Stewart, cuando era máximo responsable del servicio público de salud estadounidense (del que dependen organismos como la Food and Drug Administration [FDA], los Centers for Disease Control and Prevention y los National Institutes of Health), haber dicho hacia finales de la década de los sesenta que había que “cerrar el libro de las enfermedades infecciosas”. Esta cita, de la que realmente no hay constancia clara, refleja en todo caso la complacencia de la sociedad en la victoria de los antibióticos sobre las terribles enfermedades infecciosas que hasta el momento tanto sufrimiento y miedo habían causado.

Hoy en día, la importancia del problema de la resistencia antibiótica, a pesar de que la Organización Mundial de la Salud la haya identificado como una de las 3 mayores amenazas a la salud mundial en su informe de 2004<sup>2</sup>, sólo es tema de interés en el medio científico especializado, donde aún persisten focos de discusión acerca de su impacto económico y clínico<sup>3-5</sup>.

En nuestro mundo globalizado y mediático, las preocupaciones sanitarias de la sociedad pasan por otras epidemias, cuya importancia relativa en ocasiones puede parecer sobrevalorada. Interesa más lo epidémico que lo endémico, las situaciones puntuales que las que se prolongan en el tiempo, a las que rápidamente nos acostumbramos. Sin embargo, las muertes por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina en Estados Unidos ya superan las de infección por VIH y por tuberculosis juntas<sup>6</sup>, y el número estimado de casos de infecciones nosocomiales por bacterias resistentes en Estados Unidos en 2002 superó los 360.000<sup>7</sup>. Es loable el esfuerzo de la Infectious Diseases Society of America en su informe original “Bad Bugs, No Drugs” de 2004<sup>7</sup>, en sus actualizaciones posteriores<sup>8-11</sup>, así como la reciente iniciativa 10 × 20<sup>12</sup>, en la que urge al compromiso político de la administración estadounidense y de la Unión Europea en un esfuerzo de desarrollar 10 nuevos antibióticos para el año 2020.

## Dificultades objetivas en la identificación de nuevos antibióticos

Entre la introducción del ácido nalidíxico en 1962 y la del linezolid en el año 2000, no se había producido la comercialización de una nueva clase de antibióticos, lo que pone de manifiesto la dificultad que entraña el descubrimiento y desarrollo de nuevas clases de antimicrobianos<sup>13</sup>.

La investigación básica en nuevos antibióticos es especialmente compleja. Un antibiótico ha de ser activo frente a varios tipos diferentes de bacterias, en distintos tipos de infección, y los nuevos además frente a aislados resistentes. Las bacterias están presentes en nuestro planeta casi desde el inicio de la vida; en él han coevolucionado y se han adaptado desde nuestros primeros ancestros a una mayor velocidad desde el reciente uso de antibióticos por la enorme presión selectiva ejercida, apareciendo y diseminándose la resistencia con el tiempo, y este impacto social es algo exclusivo de los antimicrobianos.

Afortunadamente, se continúan identificando nuevas dianas, como la inhibición de las bombas de eflujo; de sistemas de sentido de quórum; de sistemas de transducción de señal; del sistema de división bacteriana; de la vía del ácido shikímico y de otros aminoácidos aromáticos; de la síntesis de isoprenoides; de la síntesis de ácidos grasos, e incluso aplicaciones biotecnológicas como el desarrollo de fragmentos de anticuerpos frente a *Pseudomonas aeruginosa*<sup>14,15</sup>. Sin embargo, la genómica ha revolucionado el descubrimiento de dianas, pero no así el de fármacos. El cribado de alto rendimiento (HTS, *high-throughput screening*) y la química combinatoria no han dado los resultados esperados. De hecho, el rendimiento del HTS es

de 4 a 5 veces menor para antibióticos que para moléculas de cualquier otra clase terapéutica<sup>16</sup>.

Adicionalmente, seguimos sin conocer bien cómo se desarrolla y disemina la resistencia<sup>17</sup>, y falta un conocimiento integrador de la dinámica de especies y genes de resistencia<sup>18</sup>, así como la determinación de la capacidad de selección de resistencia de diferentes antibióticos<sup>19</sup>. E incluso, cuando se identifican factores modificantes de esta dinámica, no se actúa adecuadamente, como ocurre con la higiene de manos<sup>20</sup>, la vacunación como herramienta para disminuir indirectamente la resistencia, como ha ocurrido con *Streptococcus pneumoniae*<sup>21,22</sup>, el consumo inadecuado y excesivo de antibióticos<sup>23</sup>, o considerar la posibilidad de tratamiento antimicrobiano combinado sistemático que tan buenos resultados ha dado en el tratamiento de la tuberculosis y de la infección por VIH.

## Aspectos económicos en el desarrollo de antibióticos

Posiblemente, el motivo más importante (y el menos tratado) que explica la disminución en la comercialización de nuevos antibióticos sea simple y llanamente su baja rentabilidad relativa respecto a otros grupos terapéuticos para la industria farmacéutica.

Casi nunca se tiene en cuenta el papel de la industria farmacéutica en la lucha contra la resistencia bacteriana, cuando es uno de los agentes más importantes en esta dinámica, ya que de su esfuerzo ha dependido hasta ahora poder disponer de un arsenal renovado de moléculas con las que enfrentar la ineludible evolución de las nuevas resistencias bajo la presión antibiótica que se ejerce diariamente. La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo, que está dedicada al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal, y, a pesar de ello, su reputación social está seriamente dañada<sup>24</sup>.

La mayor parte de la investigación sobre nuevos medicamentos y la práctica totalidad de su desarrollo se llevan a cabo por la industria farmacéutica, que es un sector industrial privado con muy legítima necesidad de obtener beneficios. Desde el primer esfuerzo conjunto público-privado para la producción de penicilina de cara al desembarco aliado de Normandía<sup>25</sup>, sólo se ha producido algo parecido en el campo de las enfermedades infecciosas con iniciativas recientes del tipo TB Alliance y Medicines for Malaria Venture.

La comercialización de cualquier nuevo medicamento es la meta final de un prolongado y muy duro proceso de selección, en el que es preciso invertir a muy largo plazo una gran cantidad de recursos para la investigación, el desarrollo, la fabricación, la aprobación por las autoridades regulatorias y la venta, que sólo podrán recuperarse durante el período limitado de alrededor de 10 años de comercialización hasta que expire la correspondiente patente y aparezcan los primeros genéricos. Las estimaciones del coste de inversión hasta la comercialización de un nuevo fármaco superan ampliamente los 500 millones de dólares, estimándose entre los 800 y los 1.300 millones en la actualidad (posiblemente algo menos precisamente para los antibióticos), frente a los menos de 150 millones en 1975, y los algo más de 300 millones a finales de la década de los ochenta del pasado siglo<sup>26-28</sup>.

La industria farmacéutica es el sector con la más elevada inversión en términos absolutos y relativos en investigación y desarrollo (I+D), que supone alrededor del 18-20% de sus ingresos anuales (superior a la industria de componentes electrónicos, de *software*, automovilística, o incluso aeroespacial y de defensa)<sup>29</sup>, que además sólo puede hacer en forma de autofinanciación debido al elevado riesgo de cada uno de sus proyectos, que persiste durante la comercialización en forma de toxicidad inesperada que obligue a retirar la molécula del mercado.

Se achaca como aspecto negativo de la industria farmacéutica el elevado gasto en *marketing* y promoción, entre el 20-30% de sus ingresos anuales<sup>30</sup>. Pero también hay que tener presente que estas prácticas se encuentran estrechamente reguladas, e incluyen, entre

otras, iniciativas de formación médica, reuniones científicas, y apoyo a sociedades y a congresos. Por otra parte, son gastos a detracto del posible beneficio, y en ese sentido se procura ajustar esta partida en la medida de lo posible.

Ante el anterior panorama, se contraponen la elevada rentabilidad sobre ingresos anuales, en torno al 19%<sup>31</sup>, la mayor de todos los sectores industriales junto con la industria minera y extractiva de petróleo, y que hasta ahora ha permitido que la maquinaria continúe su marcha, aunque con un atractivo cada vez menor para los inversores que podría comprometer la misma supervivencia del sector, al menos tal y como se ha conocido tradicionalmente.

Si bien antes del año 2000 la industria farmacéutica fue el sector con el mayor rendimiento financiero y de creación de valor, a partir de ese año su evolución en el mercado de valores ha despertado dudas acerca de su sostenibilidad cuestionando su propia salud. De hecho, desde diciembre de 2000 hasta febrero de 2008 las principales 15 compañías del sector habrían llegado a perder unos 850.000 millones de dólares considerando el valor de las acciones y los dividendos<sup>32</sup>. Y todo esto, a pesar de que los ingresos del sector no han parado de crecer, siendo de unos 350 millones de dólares en el año 2000<sup>33</sup>, y alcanzando unas cifras totales de ventas cercanas a los 800.000 millones de dólares en el ejercicio de 2008 (IMS Health Market Prognosis). Además, las perspectivas para 2020 son que llegue a doblar su valor hasta los 1,3 billones de dólares, equivalente al PIB español actual. Sin embargo, una parte cada vez mayor de estas ventas serán de compañías de genéricos y, además, muchos de los fármacos con mayores cifras de venta en la historia se enfrentan a la pérdida de la protección de la patente a corto plazo, lo que supondrá un golpe tremendo para las compañías que los comercializan<sup>34</sup> y dificultará aún más la entrada de nuevos antibióticos.

Otra característica del sector farmacéutico ha sido una progresiva concentración en empresas cada vez mayores. Siete de las principales empresas actuales del sector en 2010 (Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Merck, AstraZeneca, Novartis y Roche), son el fruto de fusiones y adquisiciones entre 21 compañías diferentes a principios de los noventa del pasado siglo<sup>35</sup>. Esta disminución de la "industrial diversidad", tiene consecuencias en términos de necesidad de una más rígida jerarquización, costes de consolidación y mantenimiento, burocratización, mayor lentitud en la toma de decisiones, grandes estructuras de I+D, e importancia en la priorización intra e intercompañía de las áreas terapéuticas y sus moléculas con mayores perspectivas de retorno de la inversión<sup>36</sup>.

Al menos en el campo de los antibióticos, pequeñas empresas farmacéuticas (p. ej., Basilea, Cubist, Targanta, Arpida, Advanced Life Sciences, Paratek, Vicuron, Novexel y Protez, Mpex, entre otras) han ocupado el hueco dejado por las grandes<sup>37</sup>, y es a ellas precisamente a las que se debe gran parte de las recientes contribuciones a la I+D de nuevos antibióticos, siendo en ocasiones adquiridas o estableciendo acuerdos o licencias con las grandes una vez que sus moléculas están en fases más avanzadas.

De cada 5.000 a 10.000 compuestos inicialmente testados en la fase de investigación inicial, sólo 5 logran alcanzar la fase de desarrollo clínico y, por término medio, sólo 1 llega a ser aprobado por la FDA. La mitad de los fármacos que llegan a fase III jamás llegan a ser aprobados. Pero es que además, sólo 2 de cada 10 moléculas comercializadas producen ingresos que superan sus propios costes de inversión y, por tanto, deben cubrir las pérdidas que suponen las restantes<sup>26</sup>, proporcionando además los beneficios precisos para mantener la elevada inversión en I+D a largo plazo. Esta estructura de recuperación de la inversión dependiente del éxito de una pequeña proporción de productos compensando las pérdidas en los otros no tiene parangón en ningún otro sector de la economía. Es el "modelo de superventas" ("*blockbuster*") tradicional del sector. Un "*blockbuster*" es un fármaco con ventas anuales superiores a los 1.000 millones de dólares, y de ellos dependen en mayor (casi siempre) o menor grado todas las compañías farmacéuticas.

El mercado de antibióticos en 2005 fue de unos 26.000 millones de dólares<sup>38</sup>. Sin embargo, los genéricos constituyeron cerca de dos terceras partes de estas ventas, con lo que las moléculas antibacterianas con marca no alcanzaron los 10.000 millones de dólares, teniendo otras 15 clases terapéuticas por delante en ventas en 2008 según IMS: antioncológicos, hipolipemiantes, de aparato respiratorio, anti-diabéticos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de la angiotensina, antipsicóticos, antidepresivos, antiepilépticos, biológicos frente a enfermedades autoinmunes, anti-VIH, eritropoyetinas, analgésicos no narcóticos y analgésicos narcóticos.

Prácticamente todos los antibióticos tienen ventas globales anuales muy inferiores a los 1.000 millones de dólares y para ser competitivos necesitan de varias indicaciones. En el año 2008, sólo levofloxacino, piperacilina/tazobactam y linezolid, alcanzaron la categoría de superventas un poco antes de la entrada de los respectivos genéricos, que a fecha de hoy ya existen para los 2 primeros y están muy cerca para el tercero. Ese mismo año, las ventas de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente, de la vacuna antipapilomavirus, de la combinación a dosis fija de tenofovir y emtricitabina, de valaciclovir, de peginterferón alfa2 y de atazanavir, superaron con holgura la barrera de los 1.000 millones de dólares, mientras que los antibióticos más recientemente comercializados tienen aún unas ventas más que modestas y menores que las de los más recientes antifúngicos y antirretrovirales.

Todas las compañías farmacéuticas se encuentran sometidas a una continua presión por sus accionistas para maximizar el retorno de la inversión y mantener el mayor crecimiento posible. Sin embargo, considerando las excepcionales características de los antibióticos en cuanto a su impacto ecológico o social, parece obvio considerar que las presiones para maximizar ventas y beneficios pueden no alinearse necesariamente con su ideal del uso o consumo, y viceversa. Es decir, llegar a reconocer que los antibióticos son un recurso estratégico finito es difícilmente compatible con el modelo comercial tradicional de la industria farmacéutica, que hoy por hoy casi se plantea su desarrollo en términos filantrópicos.

### La dinámica del mercado antibiótico no promueve la inversión

Tenemos, pues, por un lado, la existencia de una necesidad médica real (pero no percibida social ni políticamente) de nuevos antibióticos para tratar a pacientes con patógenos resistentes de importancia para la salud pública y, por otro, su clara desventaja competitiva entre las prioridades de inversión de las diversas compañías farmacéuticas. Lamentablemente, el segundo aspecto es en la actualidad mucho mayor que el primero y sitúa a los antibióticos al mismo borde de la viabilidad económica.

Los antibióticos van dirigidos a diversos tipos de infecciones, generalmente agudas, con un tratamiento corto, barato y casi siempre eficaz, lo que supone en términos económicos menos ingresos por paciente (su "éxito" puede ser el motivo de su ruina). El sector farmacéutico encuentra más atractivo centrar sus esfuerzos en enfermedades crónicas que aseguran prescripciones prolongadas y con mayor precio.

Hay una considerable saturación del mercado en términos estrictamente comerciales, al haber bastantes antibióticos similares que permiten la elección por parte del médico, con lo que el éxito potencial de un nuevo antibiótico depende erróneamente de poder aportar una innovación y/o diferenciación significativa, cosa que es de entre muy difícil a imposible al diseñarse los estudios de registro para demostrar no inferioridad con respecto a los comparadores. Los progresos en investigación son habitualmente lentos e incrementales, y así, por ejemplo, para llegar a las modernas fluoroquinolonas hubo que pasar antes por el ácido nalidíxico, el ácido pipemídico, el norfloxacino y otras muchas. Los grandes saltos en investigación se producen habitualmente muy de cuando en cuando y con frecuencia son fruto del azar.

Las autoridades sanitarias alientan el uso de genéricos (frente a los que los nuevos antibióticos con marca no pueden competir por precio) y ejercen una enorme presión para lograr unos precios bajos de los nuevos antibióticos en un intento por contener el gasto.

Y, por último, la mayor resistencia se convierte precisamente en un importante obstáculo puesto que conduce a que se reserven los pocos nuevos antibióticos para segundas y terceras líneas de tratamiento, empleándose posiblemente más tarde de lo deseable una vez que los tradicionales han fracasado, con lo que se minimiza la posible aportación de los nuevos y supone un impedimento para su venta. Aparte de que los ensayos clínicos de registro no incluyen precisamente a pacientes con aislados conocidos resistentes a los comparadores que es donde los nuevos antibióticos más podrían aportar.

### **Incertidumbre y arbitrariedad regulatoria**

Las diferentes agencias regulatorias y gobiernos se muestran cada vez más estrictos respecto a la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos, teniendo los nuevos antibióticos que demostrar su valía frente a todas y cada una de las diferentes indicaciones (neumonía, infección intraabdominal, infección de piel y partes blandas, bacteriemia, etc.) a las que opten con 2 ensayos clínicos cada una, en contraste con los antifúngicos o los antirretrovirales, que tienen indicaciones mucho más genéricas (p. ej., candidiasis o aspergilosis invasiva, infección por VIH). El aumento de las exigencias y las dificultades regulatorias es especialmente oneroso para los antibióticos, afectando así aún más su rentabilidad potencial y haciendo que proyectos inicialmente aceptables se acaben considerando inasumibles.

A pesar de que desde el punto de vista regulatorio haya una serie de ventajas a priori para el desarrollo de antibióticos (guías publicadas en 1992 por la FDA para la realización de ensayos clínicos con antibióticos, preacuerdos entre la FDA y las compañías acerca del diseño de los protocolos y las variables de evaluación, las variables preclínicas sencillas, el seguimiento relativamente corto de los pacientes en ensayo clínico y la minimización de los problemas potenciales de seguridad ante la exposición breve al antibiótico), la realidad en los últimos años es bien distinta. Las guías publicadas no se han actualizado desde entonces, salvo una serie de borradores no vinculantes. La FDA muestra una enorme exigencia de datos de seguridad tras los casos de trovafloxacino y grepafloxacino, algo que ha influido mucho en la comercialización posterior de faropenem y telitromicina. Para infecciones menos graves, como bronquitis y sinusitis, la FDA se ha planteado incluso el papel mismo de los antibióticos, pidiendo ensayos frente a placebo, o hasta de superioridad, y en ocasiones ha llegado a cuestionar los mismos comparadores inicialmente acordados con la industria. Se ha llegado a alterar sobre la marcha los estándares estadísticos de no-inferioridad en los que la misma FDA ha basado la comparación, como la modificación de febrero de 2001 del valor del delta (la máxima diferencia que se considera clínicamente irrelevante) del 15 al 10-12%, lo que en muchos casos dobla el tamaño muestral de los ensayos clínicos haciéndolos inviables<sup>39</sup>. Se ha exigido la inclusión de un número mínimo de casos por microorganismos resistentes, lo que es muy difícil, porque los aislados resistentes no son tantos en relación con los no resistentes e implica, en el caso de que sea factible, o bien aumentar el tamaño o bien prolongar la duración de los ensayos clínicos<sup>38,40</sup>.

Como muestra de esta situación de arbitrariedad, incertidumbre o de falta de claridad regulatoria, en 2005 la FDA aprobó levofloxacino para la indicación de bronquitis aguda basándose en estudios de no-inferioridad, pero 1 año más tarde negó la aprobación de gemifloxacino y faropenem para la misma indicación, basándose en que los estudios fueron de no-inferioridad, a pesar de haberse comprometido previamente con estas compañías respecto a que con ensayos de no-inferioridad se obtendría la aprobación. En noviembre de 2008, la FDA rechazó la solicitud de aprobación de oritavancina y de iclaprim en infecciones de piel y partes blandas, porque en uno de los

2 ensayos clínicos de la primera el delta fue del 15%, mientras que en los 2 de la segunda, ambos tuvieron un delta del 12,5%. Sólo aprobó telavancina (tras varios retrasos, aunque a la EMEA no le pareció suficiente) al tener los 2 ensayos clínicos un delta del 10%. Y esto, a pesar de que en febrero de 2002 la FDA aseguró que no se consideraría el delta del 10% para todos los antibióticos e indicaciones, aunque no precisó para cuáles<sup>41,42</sup>. En junio de 2009, la FDA consideró que ceftricima no demostró la eficacia exigible en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, leve a moderada, en adultos por el valor del delta mayor del 10% en uno de los 2 ensayos clínicos de registro. A lo anterior hay que sumar los problemas de ceftobiprole por el compromiso potencial en la integridad de datos aportados, necesitando auditorías extraordinarias en algunos centros. Es decir, podría decirse que las autoridades regulatorias no están ayudando al debilitado "pipeline" de los escasos nuevos antibióticos con que podríamos contar a corto-medio plazo, lo que evidentemente desalienta aún más la posible inversión.

### **Necesidad urgente de soluciones**

Ante este panorama que no augura esperanzas a corto ni a medio plazo, se ha propuesto una serie de medidas que pueden estructurarse en 2 grandes grupos: estímulos a la inversión en I+D (mayor investigación pública e implicación de organismos estatales y universidades, mejorar la fiscalidad de gasto en I+D, cofinanciación pública de I+D privada, costes compartidos en I+D entre compañías, estructuras locales para apoyo de fases III, que es con mucho la fase más cara), y medidas para aumentar el retorno de la inversión a las empresas que comercialicen antibióticos (extensión de patente al mismo fármaco o a otro diferente, estatus de medicamento huérfano, fiscalidad favorable sobre las ventas, precompromiso de compra por los gobiernos tal y como ha pasado recientemente con las vacunas contra la gripe A)<sup>43,44</sup>.

Asimismo, es urgente una actitud colaboradora por parte de los organismos regulatorios y gobiernos, siendo deseable clarificar conceptos clínicos básicos, homogeneizando y simplificando procedimientos, disminuyendo la burocracia y, por último, una actitud receptiva y constructiva del problema por parte de toda la comunidad sanitaria, única medida a nuestro humilde alcance, que tal vez pueda favorecer la acción de los responsables capaces de acometer los muchos cambios precisos.

### **Conclusiones**

Si la vancomicina se hubiese comparado con los criterios actuales a cloxacilina frente a infecciones estafilocócicas cuando la resistencia a meticilina era escasa, seguramente no hubiera podido ni demostrar no-inferioridad<sup>45</sup>, y no se habría aprobado (aunque de hecho fue anterior a las penicilinas isoxazólicas). Pero entonces, con la extensión posterior de la epidemia de SAMR, no hubiéramos podido contar con vancomicina para tratarlos y, por tanto, a muchos pacientes se les habría negado un tratamiento efectivo<sup>46</sup>.

La industria farmacéutica ha de enfrentarse en los próximos años a su crisis particular de la que muy posiblemente saldrá irreconocible, y para la que el desarrollo de antibióticos en las actuales condiciones es cualquier cosa menos una oportunidad atractiva de negocio. Sobran áreas mucho más rentables donde invertir y mucho habrán de cambiar las cosas si esperamos que con las actuales reglas de juego la industria farmacéutica sola continúe proporcionándonos los nuevos antibióticos que necesitamos.

### **Conflicto de intereses**

El autor ha trabajado en el área de antiinfecciosos de los departamentos médicos de SmithKline Beecham, GlaxoSmithKline y Wyeth y, como consultor independiente, ha trabajado para Wyeth, Pfizer y Cellierix.

## Agradecimientos

Al Dr. José Emilio Martín Herrero por la lectura crítica del artículo y su contribución al mismo.

## Bibliografía

1. Leading causes of death. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm>
2. Informe OMS 2004 "Priority Medicines for Europe and the World". Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_EDM\\_PAR\\_2004.7.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf)
3. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1433-7.
4. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 2:S82-9.
5. Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP; National Nosocomial Infections Surveillance System. The impact of antimicrobial-resistant, health care-associated infections on mortality in the United States. *Clin Infect Dis.* 2008;47:927-30.
6. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008;46:S344-9.
7. Infectious Diseases Society of America. Bad Bugs, No Drugs. As antibiotic discovery stagnates... A public health crisis brews. Alexandria, VA. 2004.
8. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr. Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1279-86.
9. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;42:657-68.
10. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:155-64.
11. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1-12.
12. Infectious Diseases Society of America. The 10x20 Initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1081-3.
13. Coates A, Hu Y, Bax R, Page C. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nature Rev.* 2002;1:895-910.
14. Amer FA, El-Behedy EM, Mohtady HA. New targets for antibacterial agents. *Bio-tech Mol Biol Rev.* 2008;3:46-57.
15. Baer M, Sawa T, Flynn P, Luehrsens K, Martínez D, Wiener-Kronish JP, et al. An engineered human antibody fab fragment specific for *Pseudomonas aeruginosa* PcrV antigen has potent antibacterial activity. *Infect Immun.* 2009;77:1083-90.
16. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenging of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;1:29-40.
17. Projan SJ, et al. Late stage antibacterial drugs in the clinical pipeline. *Curr Opin Microbiol.* 2007;10:441-6.
18. Martínez JL, Baquero F, Andersson DI. Predicting antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:958-65.
19. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Ré R. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2002;40:159-64.
20. Pi-Sunyer Cañellas T, Banqué Navarro M, Freixas Sala N, Barcenilla Gaité F. Higiene de las manos: evidencia científica y sentido común. *Med Clin Monogr (Barc).* 2008;131 Supl 3:56-9.
21. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1012-20.
22. Casal J, Giménez MJ, Aguilar L, Yuste J, Jado I, Tarragó D, et al. Beta-lactam activity against resistant pneumococcal strains is enhanced by the immune system. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50 Suppl 2:83-6.
23. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:514-7.
24. The Harris Poll® #90, August 18, 2009. Humphrey Taylor, Chairman, The Harris Poll, Harris Interactive. Disponible en: <http://www.harrisinteractive.com/vault/Harris-Interactive-Poll-Research-Industry-Images-2009-08.pdf>
25. Charles PGP, Grayson ML. The dearth of new antibiotic development: why we should be worried and what we can do about it. *Med J Aust.* 2004;181:549-53.
26. Dimasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ.* 2003;22:151-85.
27. Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: Is it really \$802 million? *Health Aff (Millwood).* 2006;25:420-8.
28. DiMasi JA, Grabowski HG. The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different? *Manage Decis Econ.* 2007;28:469-79.
29. The 2007 EU Industrial R&D Investment Scoreboard. JRC – Directorate General Research. Disponible en: [http://iri.jrc.ec.europa.eu/research/scoreboard\\_2007.htm](http://iri.jrc.ec.europa.eu/research/scoreboard_2007.htm)
30. Informe de Investigación Sectorial sobre el Sector Farmacéutico. Comisión Europea 2009. Disponible en: <http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/index.html>
31. Fortune Global 500. Top industries: Most profitable 2009. Disponible en: <http://money.cnn.com/magazines/fortune/global500/2009/performers/industries/profits>
32. Garnier JP. Rebuilding the R&D engine in Big Pharma. *Harvard Business Review.* 2008;May:69-76.
33. The Economist. Mar 17 2005 (IMS Health).
34. PricewaterhouseCoopers 2007. Pharma 2020 The Vision – Which path will you take? Disponible en: <http://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pharma-2020/pharma-2020-vision-path.jhtml>
35. The New York Times. Edición 13 Marzo 2009. Disponible en: <http://www.nytimes.com/imagepages/2009/03/13/business/13place.graf01.ready.html>
36. Projan SJ, Shlaes DM. Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here? *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 4:18-22.
37. Fox JL. The business of developing antibacterials. *Nat Biotechnol.* 2006;24:1521-8.
38. Christoffersen RE. Antibiotics – an investment worth making? *Nat Biotechnol.* 2006;24:1512-4.
39. Schlaes DM, Moellering RC. The United States Food and Drug Administration and the end of antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2002;34:420-2.
40. Fernandes P. Antibacterial discovery and development – the failure of success. *Nat Biotechnol.* 2006;24:1497.
41. Non-inferiority-trial discussions impact new drug applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:1.
42. Gilbert DN, Edwards JE. Is there hope for the prevention of future antimicrobial shortages? *Clin Infect Dis.* 2002;35:215-6.
43. Webber D, Kremer M. Perspectives on stimulating industrial research and development for neglected infectious diseases. *Bull World Health Organ.* 2001;79:735-41.
44. Marel CM, Mossialos E. Stoking the antibiotic pipeline. *BMJ.* 2010;340:c2115.
45. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1171-7.
46. Projan SJ. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol.* 2003;6:427-30.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y los usuarios

José Campos\*, María Pérez-Vázquez y Jesús Oteo

Laboratorio de Antibióticos, Servicio de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Antimicrobianos  
Resistencia  
Antibióticos  
Campañas  
Estrategias  
OMS

Instituciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Unión Europea (UE), el Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades y los Centros para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades de Estados Unidos han elaborado distintas estrategias para combatir la emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana. Entre ellas se encuentran la vigilancia de la resistencia y el consumo, la reducción de la carga de la enfermedad mediante vacunación, las medidas de control de la infección y la educación de ciudadanos y profesionales sanitarios. El conocimiento de la población acerca de los antibióticos suele ser pobre, por lo que las actuaciones educativas dirigidas al público y a los profesionales de la salud forman parte de la mayoría de campañas para reducir el uso inapropiado de antibióticos. Se han celebrado 22 grandes campañas entre 1990 y 2007; en España, se realizaron 2 campañas nacionales en el otoño de 2006 y 2007 con el lema "Uso responsable de antibióticos. Usándolos bien hoy mañana nos protegerán". La UE y la OMS recomiendan la creación de grupos de trabajo intersectoriales, apoyados por las autoridades, para proponer el desarrollo de planes de acción y estrategias nacionales para afrontar la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Para ser más efectivas, las campañas nacionales para el uso prudente de los antibióticos deberían continuarse en el tiempo y realizarse dentro de una estrategia nacional para mejorar el uso de los antimicrobianos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### International strategies and campaigns to promote the prudent use of antibiotics by health professionals and patients

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Antimicrobial drugs  
Resistance  
Antibiotics  
Campaigns  
Strategies  
WHOO

International agencies such as the World Health Organization (WHO), the European Union (EU), the European Centre for Disease Control and Prevention, and the U.S. Centers for Disease Control and Prevention have carried out various strategies to fight the emergency and spread of antimicrobial resistance. These strategies include surveillance of resistance and use, reduction of the disease burden through vaccination, and measures to control infection and to educate citizens and health professionals. Understanding of antibiotics among the general population is usually poor, so educational activities directed at the public and at health professionals are parts of the majority of campaigns to reduce inappropriate use of antibiotics. From 1990 to 2007, 22 large campaigns have been executed; in Spain, 2 national campaigns were launched in the autumn of 2006 and 2007 with the slogan, "Responsible use of antibiotics. Using them well today will protect us tomorrow". The EU and the WHO recommend the creation of interdisciplinary work groups, supported by the authorities, to promote the development of action plans and national strategies to combat antimicrobial resistance. To be effective, the national campaigns for prudent use of antibiotics should be continuous and carried out within a national strategy for improving the use of antimicrobials.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcampos@isciii.es (J. Campos).

## Introducción

El 18 de noviembre de 2010 se celebra en Europa la tercera edición del "Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos" (fig. 1), promovido por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (<http://www.ecdc.europa.eu>). Este día es una campaña europea dirigida a los ciudadanos, a los profesionales, a las autoridades y a los medios para promover el uso prudente y responsable de los antibióticos en distintos ámbitos.

En España, el Ministerio de Sanidad ha realizado 2 campañas sobre el uso responsable dirigidas a la población y a los profesionales (<http://www.msc.es/campanas/campanas06/Antibioticos.htm>). También se han celebrado otras campañas de las comunidades autónomas y otras instituciones.

La asignación de importantes recursos educativos para la promoción del uso prudente de los antibióticos en la población general y los profesionales de la salud muestra hasta qué punto hay una preocupación generalizada por el riesgo cierto de que los antibióticos, una de las mayores conquistas de la humanidad, pierdan su eficacia.

## Las estrategias internacionales

### Organización Mundial de la Salud

En septiembre de 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ([http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy.htm/en/index.html](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/index.html)) presentó la primera estrategia mundial para combatir la emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana. Conocida como "WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance"<sup>1</sup>, se basa en que la resistencia antimicrobiana es un problema global que se debe abordar en todos los países. Ningún país individual, no importa lo efectivo que sea en la contención de la resistencia dentro de sus fronteras, puede protegerse de la importación de patógenos resistentes.

La estrategia de la OMS propone varias áreas de actuación; en cada área (tabla 1) se proponen intervenciones y actuaciones prioritarias para su implementación en programas nacionales. Se formulan 67 recomendaciones, de las cuales se identifican 14 de especial prioridad<sup>1</sup>. Por ejemplo, la prioridad 5.1, considerada fundamental, propone que el control de la resistencia antimicrobiana se considere una prioridad nacional de los gobiernos. Esta prioridad incluye la creación de grupos de trabajo nacionales interdisciplinarios, es decir, formados por miembros de los sectores afectados por los antibióticos, y el establecimiento de una estrategia nacional de acción contra la resistencia antimicrobiana. En una reunión celebrada en la OMS en Ginebra en 2002 para el seguimiento de la puesta en práctica de las recomendaciones, se observó que la implementación de estas medidas era compleja y tenía limitaciones importantes<sup>2</sup>.

Las intervenciones propuestas por la OMS se organizan mediante la cooperación entre grupos (consumidores, médicos prescriptores, dispensadores, veterinarios, dirigentes de hospitales y laboratorios de diagnóstico, gobiernos nacionales, la industria farmacéutica, sociedades profesionales y otros) capaces de influir en la resistencia a antimicrobianos y en los cuales los cambios propuestos es probable que tengan un impacto significativo<sup>1</sup>.

### Unión Europea

Según el Eurobarómetro<sup>3</sup> de opinión de noviembre de 2009, el 40% de los ciudadanos había tomado antibióticos en el último año. El uso de los antibióticos suele ser más elevado en los países del sur de Europa y entre los jóvenes. Así, mientras que en Italia la proporción fue del 57%, en Suecia fue del 22%; España fue el tercer país con mayor consumo, con el 53%<sup>3</sup>.

La causa más importante para tomar antibióticos fue para tratar la gripe, una enfermedad viral. Así, el 20% de europeos (el 32% en el



Figura 1. Logotipo español del Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos.

Tabla 1

Estrategia global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el control de la resistencia antimicrobiana: áreas de prioridad de acción

Pacientes y la comunidad en general: medidas educativas
Prescriptores y dispensadores de antimicrobianos, para médicos y farmacéuticos y otros profesionales: medidas educativas, guías clínicas, medidas regulatorias
Hospitales: programas de control de la infección, guías, comités, control del uso
Uso de antimicrobianos en animales de producción de carne: guías, prescripción, sistemas de vigilancia de uso y resistencias
Gobiernos nacionales y sistemas de salud: hacer de la resistencias a antimicrobianos una prioridad nacional; crear grupos nacionales intersectoriales de trabajo, regulaciones legales, sistemas de vigilancia, guías, normativas y educación
Desarrollo de nuevos antimicrobianos y vacunas: incentivos para la cooperación
Aspectos internacionales para la contención de la resistencia: cooperación internacional, sistemas de vigilancia y alerta internacionales

Tabla 2

Conferencia "la Amenaza Microbiana": recomendaciones esenciales de Copenhague (septiembre 1998)

La Unión Europea (UE) y los estados miembros deben reconocer que la resistencia antimicrobiana es un problema europeo y global de la mayor importancia
Las compañías farmacéuticas deben desarrollar nuevos agentes antimicrobianos
La UE y los estados miembros deben establecer un sistema europeo de vigilancia de la resistencia a antimicrobianos
La UE y los estados miembros deben recoger datos acerca de la disponibilidad y el consumo de los agentes antimicrobianos
La UE y los estados miembros deben adoptar una amplia variedad de medidas para promover el uso prudente de los antimicrobianos
La UE, los estados miembros y los organismos de investigación nacionales deben considerar como una elevada prioridad la investigación coordinada en resistencia a antimicrobianos

caso de España) tomó antibióticos para la gripe como primera razón, seguida de bronquitis, dolor de garganta y tos<sup>3</sup>.

En septiembre de 1998, se celebró en Copenhague la conferencia Europea "The Microbial Threat"<sup>4</sup>, que reunió a profesionales de la salud, veterinaria, alimentación, autoridades, industria, universidad y consumidores de los estados miembros de la Unión Europea (UE). De esta reunión salieron las conocidas como recomendaciones de Copenhague (tabla 2). La conferencia<sup>4</sup> se organizó en torno a grupos de trabajo multisectoriales sobre los siguientes aspectos: a) implicaciones para la salud humana del aumento de la resistencia a los antimicrobianos; b) vigilancia de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos; c) medición del uso de los antimicrobianos; d) buenas



**Figura 2.** Cartel divulgativo de la campaña española para el uso prudente de antibióticos.

prácticas del uso de los antimicrobianos, y e) desarrollo de programas de investigación en resistencia a antimicrobianos.

Desde la conferencia de Copenhague se han celebrado otras conferencias europeas similares, la última de las cuales es la "V Conferencia Internacional de Seguridad del Paciente: Infección relacionada con la atención sanitaria y resistencia antimicrobiana", organizada por la Presidencia Española de la UE en junio de 2010.

En noviembre de 2001, el Consejo de la UE publicó las recomendaciones para el uso prudente de los antimicrobianos en medicina humana<sup>5</sup>, un documento importante en el que se proponen acciones a todos los países miembros para implementar medidas de uso prudente de antimicrobianos en medicina. En junio de 2008, el Consejo de la UE publicó un nuevo documento de conclusiones acerca de la resistencia a antimicrobianos en Europa<sup>6</sup>.

En junio de 2009, el Consejo de la UE publicó sus recomendaciones sobre la seguridad del paciente, incluyendo la prevención y el control de las infecciones asociadas a los centros de salud<sup>7</sup>, otro documento importante con recomendaciones para la prevención de las infecciones, incluyendo las infecciones por bacterias resistentes.

#### *Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades*

Desde la creación del Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades (ECDC) (<http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>) en 2005, la resistencia a los antimicrobianos es una de sus actuaciones prioritarias. Desde enero de 2010, el Progra-

ma Europeo de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos (EARS-Net) (<http://www.rivm.nl/earss/>) depende del ECDC; asimismo, en 2011, el programa Europeo de Vigilancia del Consumo de los Antibióticos (ESAC) (<http://app.esac.ua.ac.be/public/>) se incorporará al ECDC.

Otros programas relacionados del ECDC son el programa de la resistencia a antimicrobianos e infecciones asociadas a centros de salud (HAI)<sup>8</sup> y el programa de vigilancia de las infecciones en establecimientos de salud<sup>9</sup>.

El ECDC promueve la celebración del Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos el 18 de noviembre de cada año (fig. 1)<sup>10</sup>. Dicho día se ha celebrado en todos los países europeos con multitud de actos institucionales, profesionales y gran repercusión en los medios<sup>11</sup>. Algunos países han hecho coincidir sus propias campañas nacionales con la del ECDC.

#### *Centers for Disease Control (Centros para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades)*

Desde hace años, los Centers for Disease Control (CDC) de Estados Unidos tienen como una de sus prioridades de actuación la resistencia y el uso prudente de los antibióticos. Han desarrollado guías, folletos, campañas, etc., en español y en inglés, acerca de la resistencia antimicrobiana y el uso prudente de los antibióticos. Su campaña "Get Smart" es una de sus actuaciones más conocidas (<http://www.cdc.gov/getsmart/>).

#### **Las campañas**

##### *Conceptos generales*

Entre las estrategias para reducir el riesgo de la resistencia a antimicrobianos que hemos examinado (entre otras, vigilancia de la resistencia y el consumo, reducción de la carga de la enfermedad mediante vacunación, control de la infección), las medidas educativas dirigidas al público y a los profesionales de la salud son de gran importancia en la mayoría de programas para reducir el uso inapropiado, tanto el uso excesivo (p. ej., para tratar infecciones virales respiratorias) como el mal uso (p. ej., mala elección del antibiótico, de la ruta, de la dosis o de la duración).

Las infecciones respiratorias agudas adquiridas en la comunidad, sobre todo en niños, son una de las causas más importantes de uso inapropiado<sup>12,13</sup>, por lo que la mayoría de las campañas educativas se centran en este tipo de infecciones.

El conocimiento de la población acerca de los antibióticos es pobre. Según el Eurobarómetro<sup>3</sup>, el 53% de los ciudadanos (el 63% en el caso de España) dio una respuesta errónea afirmativa a la pregunta "¿cree usted que los antibióticos matan a los virus?"; sólo el 36% dio la respuesta adecuada (el 23% en el caso de España). Asimismo, el 47% de los europeos (el 61% de los españoles) afirmó que los antibióticos son efectivos contra el resfriado y la gripe<sup>3</sup>.

La emisión de las campañas por televisión durante las horas de mayor audiencia es el medio más efectivo (aunque también el más caro) de llegar al público; un modo efectivo de acceder a los profesionales es mediante las visitas educativas personalizadas o *academic detailing*, un procedimiento por el cual expertos locales mantienen visitas educativas personalizadas con los médicos<sup>14,15</sup>.

Para mejorar el impacto de las campañas, es conveniente que cuenten primero con una planificación adecuada y con el apoyo de los responsables de la política sanitaria; es recomendable conocer previamente las actitudes y el grado de información del público y los profesionales; es mejor que el objetivo sea cambiar las actitudes que sólo dar información general; los destinatarios deben estar bien definidos (profesionales de la salud, padres, etc.); la campaña debe coincidir con la época de mayor incidencia de las infecciones respiratorias agudas; los mensajes deben ser claros, consistentes y positivos; deben utilizarse múltiples medios y una vez concluida debe evaluarse<sup>14</sup>.

Dar la información adecuada y suponer que el destinatario la asumirá y cambiará de actitud puede no ser cierto, ya que el cambio de conducta es un proceso complejo y en múltiples fases<sup>14,15</sup>. En el caso de las campañas educativas sobre el uso de los antibióticos, se espera conseguir cambios en 2 poblaciones muy distintas y heterogéneas: el público (incluyendo pacientes y padres) y profesionales de la salud (médicos, sobre todo, pero también farmacéuticos, enfermeras, dentistas, etc.); ambos requieren estrategias diferentes.

#### Campañas internacionales

Entre 1990 y 2007, Huttner et al<sup>16</sup> analizaron 22 campañas internacionales, la mayoría de ellas en Europa, dirigidas a la mejora del uso de los antibióticos en la comunidad. Las campañas fueron muy heterogéneas en cuanto a duración, financiación, medios, objetivos y resultados.

La mayoría se centró en las infecciones respiratorias agudas en la población. Los destinatarios fueron casi siempre el público general, incluyendo los padres de los niños pequeños, y los profesionales de la salud, sobre todo los médicos de atención primaria. Los mensajes fueron similares y consistieron en una mezcla de mensajes positivos y negativos; la mayoría incluyó la idea de que la resistencia es un problema importante y que el mal uso de los antibióticos promueve la resistencia<sup>16</sup>.

Las campañas trataban de educar al público acerca de que muchas infecciones respiratorias agudas en la comunidad son virales y no necesitan tratamiento con antibióticos. Otro mensaje común fue que los antibióticos deben obtenerse por prescripción y que deben seguirse las recomendaciones del médico acerca de la dosis y la duración<sup>16</sup>.

Las campañas las organizan generalmente las autoridades sanitarias. En algunos casos, se planificaron como parte de la estrategia nacional para reducir la resistencia a los antimicrobianos, que incluyeron otras acciones en hospitales, en centros de crónicos y en otros sectores como agricultura y veterinaria.

#### Campañas españolas

En España se han celebrado 2 campañas nacionales en el otoño de 2006 y 2007 con el lema "Uso responsable de antibióticos. Usándolos bien hoy mañana nos protegerán" (<http://www.msc.es/campanas/campanas07/antibioticos7.htm>). Tuvieron un formato multimedia intensivo (fig. 2); se centraron en pediatría, en la automedicación, en el uso con receta y en el uso apropiado.

La automedicación con antibióticos y la obtención de éstos sin prescripción son problemas reconocidos en la forma en que los españoles toman los antibióticos<sup>17,18</sup>. Como media, el 95% de los europeos<sup>3</sup> había obtenido los antibióticos mediante prescripción médica, el 3% los había obtenido sin prescripción y el 2% había usado restos de otros tratamientos; pero en España, estas cifras fueron del 92, 4 y 3%, respectivamente, peores que la media pero mucho peores que las de países como Francia, con cifras de 97, 1 y 1%, respectivamente. En España, los grupos que obtienen más los antibióticos con prescripción son los jubilados (97%) y los que menos las personas entre 25 y 39 años (87%)<sup>3</sup>.

A pesar de que en las campañas se informaba acerca de no tomar antibióticos para la gripe y resfriados comunes, el 32% de los españoles que en el último año habían tomado antibióticos, la cifra más alta de toda Europa (media europea 20%), lo hizo para tratar la gripe<sup>3</sup>.

#### Evaluación de las campañas

La evaluación de la efectividad de las campañas es generalmente un punto débil de éstas<sup>14,16</sup>. De las campañas nacionales más duraderas, las de Francia y Bélgica, se deduce que es necesario exponer a la población diana a campañas repetidas anuales durante largos períodos para obtener un efecto mantenido en el tiempo<sup>19-21</sup>. Es difícil valorar la efectividad de las intervenciones a gran escala, sobre todo si

son de corta duración, ya que no suelen tener un grupo de control, el diseño es cuasi experimental y hay demasiadas variables que pueden confundir, como es el caso de la variabilidad estacional de las infecciones respiratorias<sup>22,23</sup>. En condiciones experimentales controladas, se han observado reducciones importantes del consumo de antibióticos en la comunidad después de intervenciones múltiples<sup>24</sup>.

En Bélgica, se observó un 36% de reducción de las prescripciones de antibióticos entre 1999-2000 y 2006-2007<sup>21</sup>; en Francia, entre 2002 y 2007, se observó un 26,5% de descenso en las prescripciones de antibióticos; la reducción más acusada fue en niños, uno de los objetivos de las campañas francesas<sup>19</sup>.

Acerca del impacto de la disminución en el consumo sobre la resistencia a antimicrobianos hay poca información. En Francia y en Bélgica se ha observado la disminución de la resistencia de *Streptococcus pyogenes* a macrólidos, y neumococo a penicilina y macrólidos en cepas invasivas, pero ese efecto ha ocurrido también en España<sup>25</sup> y podría deberse, en parte, al uso de vacunas conjugadas. No se han evaluado en detalle los posibles efectos adversos de las campañas, es decir, su impacto en el aumento de la morbilidad, por ejemplo en neumonías y otitis<sup>16</sup>.

En el caso de las campañas españolas de 2006 y 2007, el análisis preliminar sugiere un efecto limitado en la reducción del consumo de antibióticos, aunque podría haber tenido otros efectos no estudiados sobre la automedicación (ver figura 4 del capítulo de Edurne Lázaro et al de este mismo monográfico).

#### Acciones de mejora

- De acuerdo con las recomendaciones de la UE y la OMS, la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos debe ser una prioridad nacional de cada país y así debería ser también en España.
- La UE y la OMS recomiendan el desarrollo de un plan de acción y una estrategia nacional para afrontar la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Para ello, deben crearse grupos de trabajo apoyados por las autoridades sanitarias que representen a todos los estamentos afectados. El plan de acción nacional, la estrategia y los grupos de trabajo están por hacer en España.
- Es recomendable que las campañas nacionales para el uso prudente de los antibióticos tengan continuidad en el tiempo y se realicen dentro del plan y la estrategia nacional para mejorar el uso de los antibióticos en España.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. WHO. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. Disponible en: [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy.htm/en/index.html](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/index.html)
2. Implementation Workshop on the WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response, 2002. Disponible en: [http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/AMRWorkshopRMD2003\\_7.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/AMRWorkshopRMD2003_7.pdf)
3. Eurobarometer Special Surveys EB72.5. Antimicrobial resistance, 2010. Disponible en: [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/archives/eb\\_special\\_en.htm#338](http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/eb_special_en.htm#338)
4. The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on the Microbial Threat, 1998. Disponible en: [http://soaping.iccube.snowfall.se/strama/Kopenhagenmotet\\_1998.pdf](http://soaping.iccube.snowfall.se/strama/Kopenhagenmotet_1998.pdf)
5. Council Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Official Journal of the European Communities, 2001. Disponible en: [http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2002/L\\_034/L\\_03420020205en00130016.pdf](http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2002/L_034/L_03420020205en00130016.pdf)
6. Council Conclusions on Antimicrobial Resistance (AMR). Council of The European Union, 2008. Disponible en: [http://www.consilium.europa.eu/ueDocs/cms\\_Data/docs/pressData/en/lsa/101035.pdf](http://www.consilium.europa.eu/ueDocs/cms_Data/docs/pressData/en/lsa/101035.pdf)
7. Council Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Communities, 2009. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:EN:PDF>
8. Programme on antimicrobial resistance and healthcare-associated infections (HAI). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2008. Disponi-

- ble en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/Pages/Programme\\_on\\_antimicrobial\\_resistance\\_and\\_healthcare-associated\\_infections.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/Pages/Programme_on_antimicrobial_resistance_and_healthcare-associated_infections.aspx)
9. Healthcare Associated Infections (HAI) Surveillance Network. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2010. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/Pages/default.aspx>
  10. European antibiotic Awareness Day launch seminar. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2009. Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/Lists/News/ECDC\\_DispForm.aspx?List=32e43ee8%2De230%2D4424%2Da783%2D85742124029a&ID=325&RootFolder=%2Fen%2Fpress%2Fnews%2FLists%2FNews](http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/Lists/News/ECDC_DispForm.aspx?List=32e43ee8%2De230%2D4424%2Da783%2D85742124029a&ID=325&RootFolder=%2Fen%2Fpress%2Fnews%2FLists%2FNews)
  11. Earnshaw S, Monnet DL, Duncan B, O'Toole J, Ekdahl K, Goossens H; European Antibiotic Awareness Day Technical Advisory Committee; European Antibiotic Awareness Day Collaborative Group. European Antibiotic Awareness Day, 2008—the first Europe-wide public information campaign on prudent antibiotic use: methods and survey of activities in participating countries. *Euro Surveill.* 2009;14:19280.
  12. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA.* 1998;279:875-7.
  13. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA.* 1997;278:901-4.
  14. Finch RG, Metlay JP, Davey PG, Baker LJ. Educational interventions to improve antibiotic use in the community: report from the International Forum on Antibiotic Resistance (IFAR) colloquium, 2002. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:44-53.
  15. O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD000409.
  16. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S; CHAMP consortium. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:17-31.
  17. Llor C, Cots JM. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1345-9.
  18. Campos J, Ferech M, Lázaro E, De Abajo F, Oteo J, Stephens P, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:698-701.
  19. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2009;6:e1000084.
  20. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study. *Lancet.* 2005;365:579-87.
  21. Goossens H, Guillemot D, Ferech M, Schlemmer B, Costers M, Van Breda M, et al. National campaigns to improve antibiotic use. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:373-9.
  22. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD003539.
  23. Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, Gonzales R. Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: a systematic review and quantitative analysis. *Med Care.* 2008;46:847-62.
  24. Perz JF, Craig AS, Coffey CS, Jorgensen DM, Mitchel E, Hall S, et al. Changes in antibiotic prescribing for children after a community-wide campaign. *JAMA.* 2002;287:3103-9.
  25. Oteo J, Lázaro E, De Abajo FJ, Baquero F, Campos J; Spanish Members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5571-7.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Resumen general y conclusiones

José Campos<sup>a,\*</sup> y Francesc Gudiol<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, España

<sup>b</sup>IDIBELL, Enfermedades Infecciosas, Hospital de Bellvitge, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Este número monográfico extraordinario de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA constituye una actividad impulsada por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y por la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) dentro de una campaña más amplia de carácter divulgativo pero riguroso que debe servir de base a las posibles actuaciones necesarias para promover el uso racional y prudente de los antimicrobianos en España. Ambas organizaciones han cooperado y cofinanciado su publicación, y han hecho un esfuerzo adicional para que todos los artículos se traduzcan al inglés, lo cual sin duda favorecerá su difusión internacional. Este aspecto es especialmente importante porque se ha procurado que la publicación coincida con fechas cercanas al 18 de noviembre de 2010, Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos. Se trata de una fecha emblemática, a pesar de que únicamente va por su tercera edición, que se ha convertido ya en una oportunidad para hablar ampliamente de temas relacionados con los antibióticos y para proponer acciones específicas para mejorar su uso.

España está entre los países de la Unión Europea con un elevado consumo y uso inadecuado de los antibióticos, y es bien sabido que globalmente hay una relación directa entre el consumo y la prevalencia de resistencias. La rápida progresión de la resistencia a los antibióticos constituye un grave problema de salud pública, que amenaza ya mismo la seguridad de pacientes infectados con cepas difíciles de tratar, en un horizonte potencialmente más sombrío por la previsible escasa disponibilidad de nuevos antibióticos en el futuro.

En una visión más amplia, está claro que la medicina moderna no es posible sin antibióticos que puedan prevenir o combatir adecuadamente las infecciones asociadas a la cirugía compleja (trasplante de órganos, inserción de prótesis) o a las que acompañan a la inmunosupresión secundaria al tratamiento del cáncer, por citar 2 ejemplos paradigmáticos. Así pues, la insistencia en promover el uso racional y prudente de antibióticos está plenamente justificada. En este sentido, creemos oportuno recordar ejemplos muy próximos en Francia<sup>1</sup> y Bélgica<sup>2</sup> que muestran resultados muy positivos cuando se llevan a la práctica estrategias y programas de acción coordinados basándose en recomendaciones de la Comunidad Europea<sup>3</sup>.

La publicación se compone de 10 artículos solicitados a autores expertos del campo de la microbiología, de la atención primaria de

adultos, de la pediatría, de las enfermedades infecciosas, de la farmacia hospitalaria y comunitaria, de la veterinaria, de la administración y de la industria. Asimismo, contamos con un artículo editorial escrito por uno de los más reconocidos expertos mundiales sobre el uso de antimicrobianos, que ocupa un puesto clave en el ECDC y que ha convertido la lucha contra la resistencia antimicrobiana en una de las prioridades de esta agencia europea. Nuestro deseo ha sido intentar abordar el tema desde distintas perspectivas, abarcando un amplio espectro de profesionales, con las limitaciones lógicas de espacio. En nuestro conocimiento, no hay precedentes de documentos similares en España.

Los mensajes de nuestra monografía van dirigidos a los profesionales de distintos ámbitos relacionados con los antibióticos, pero no sólo a microbiólogos e infectólogos, que son los lectores habituales de la revista, sino también a los demás profesionales de atención primaria y del hospital, a farmacéuticos, a veterinarios, a la industria y a la administración. Pero también hay la intención de trascender el ámbito profesional, tratando de informar e implicar a las autoridades, a los medios, a los ciudadanos y a la sociedad civil con el fin de trasladar el conocimiento disponible, educar, proponer actuaciones y la necesidad de definir prioridades coordinadas de acción para que las generaciones venideras puedan disponer de antibióticos eficaces.

A lo largo de la monografía se han puesto de manifiesto repetidamente algunos conceptos en los distintos ámbitos, como la necesidad de formación, coordinación y recursos, la conveniencia de incluir los programas de uso prudente de antibióticos en el marco más amplio del control de infecciones, la ventaja de formar equipos multidisciplinares y, sobre todo, el deseo y la posibilidad real de mejorar. Más allá de estos conceptos generales, creemos que sería poco acertado por nuestra parte intentar resumir el contenido de los artículos, merecedores todos ellos de una lectura atenta y reflexiva.

No obstante, los 2 editores y los distintos autores nos vamos a atrever a proponer un *decálogo de actuaciones*, a modo de propuesta general, extraído de los 10 artículos de base de este número extraordinario (tabla 1).

A los profesionales que manejamos conocimiento científico, a veces nos cuesta bajar a la arena y hacer propuestas concretas para ayudar a cambiar y mejorar la realidad. Aquí hemos pretendido visibilizar modestamente 10 acciones entre otras muchas posibles, e iniciar una discusión abierta para mejorarlas entre todos, autores y lectores.

Finalmente, deseamos expresar nuestro agradecimiento a la SEIMC y a la REIPI porque sin su apoyo entusiasta a la propuesta ini-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcampos@isciii.es (J. Campos).

**Tabla 1**

Propuesta de un decálogo de actuaciones para promover el uso prudente de los antimicrobianos

1. Plantear actuaciones coordinadas sobre los factores de selección de resistencias en la comunidad, en el medio hospitalario y en veterinaria
2. Elaborar guías de práctica clínica de consenso amplio que incorporen criterios para un uso más racional de los antibióticos como, por ejemplo, la prevalencia local de la resistencia
3. Disponer de métodos de diagnóstico rápido en las consultas de atención primaria de adultos y de pediatría que ayuden a disminuir la incertidumbre diagnóstica y contribuyan al uso racional de los antibióticos
4. Promover cambios educativos en la población y los profesionales para mejorar sus expectativas razonables acerca de los antibióticos
5. Dispensar antibióticos sólo con receta médica, ya que ésta es el único medio de relación-comunicación entre prescriptor y dispensador reconocido y admitido en la legislación vigente
6. En el hospital, instaurar programas institucionales de uso prudente con incentivos ligados a la consecución de objetivos clínicos, como reducir la morbilidad y mortalidad, y retrasar el desarrollo de resistencias
7. En los centros sociosanitarios, organizar programas locales para el diagnóstico adecuado de las infecciones, protocolos de tratamiento empírico y registro del consumo de antimicrobianos
8. En veterinaria, vigilar activamente el uso y las resistencias y fomentar las alternativas a los antibióticos y el registro de vacunas
9. Implementar políticas de estímulo para que la industria desarrolle nuevos antibióticos, y/o encontrar la manera de que los diferentes estados y autoridades lleven a cabo esa tarea
10. Constituir grupos de trabajos cooperativos e intersectoriales con apoyo oficial para proponer planes de acción y estrategias conjuntas para afrontar la lucha contra la resistencia antimicrobiana

cial esta publicación no hubiera sido posible. Gracias a todos los autores por su esfuerzo de síntesis, generosidad y dedicación que han permitido que en un tiempo récord aceptaran sus encargos desinteresadamente y prepararan sus originales, sintiéndose parte de una iniciativa que merece de verdad nuestro apoyo colectivo.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Bibliografía**

1. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2009;6:e1000084.
2. Goossens H, Coenen S, Costers M, De Corte S, De Sutter A, Gordts B, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Euro Surveill.* 2008;13 pii:19036.
3. Council Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Official Journal of the European Communities, 2001. Disponible en: [http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2002/l\\_034/l\\_03420020205en00130016.pdf](http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2002/l_034/l_03420020205en00130016.pdf)

