ANTIMICROBIANOS

*Impacto de un programa de control de uso de antimicrobianos**

LUIS BAVESTRELLO F^{1,3} y ÁNGELA CABELLO M.²

IMPACT OF A CONTROL PROGRAM FOR ANTIMICROBIAL AGENTS USAGE

En el año 1998 realizamos un trabajo respecto del consumo de antimicrobianos en la comunidad. Los resultados de dicho estudio fueron presentados al Ministerio de Salud de Chile, en diciembre de ese año demostrando un aumento significativo de las ventas de antimicrobianos en farmacias privadas del país, entre los años 1988 y 1997. Pudimos establecer las tendencias de consumo de los últimos 10 años, los grupos de antimicrobianos de mayor consumo y el gasto que esto había significado. Entre los antecedentes que teníamos estaba la legislación vigente, punto muy importante pues, en los países latinoamericanos, la legislación vigente dice que la venta de antimicrobianos tiene que ir ligada a una receta, pero no se cumple esta condición de venta.

Los datos poblacionales fueron obtenidos del Instituto Nacional de Estadísticas y los datos de venta de fármacos del International Marketing System, para los años 1996 y 1997. Definimos los grupos de antimicrobianos, calculamos el consumo en gramos para cada genérico y luego calculamos la Dosis Definida Diaria (DDD) por 1.000 habitantes-día para cada antimicrobiano.

Las DDD son un valor establecido por con-

vención por el Nordic Council, por ejemplo, 1 gramo de ampicilina, es una dosis diaria definida, está publicada y es la medida que se utiliza. De esa manera se puede calcular cuántas dosis en base a los gramos que se vendieron por mil habitantes de un determinado fármaco, se dan al día en una determinada población.

Los valores obtenidos para cada año los comparamos entre sí y después con el estudio que se hizo el año 1988 presentado en 1989.

En la Tabla 1 se observan las tendencias en el consumo de cada antimicrobiano en base a las respectivas DDD/1.000 habitantes-día. Por ejemplo, 0,2 para claritromicina, estábamos junto con Argentina y Uruguay entre los países que teníamos la dosis definida más alta, de 0,2 subimos a 0,3 entre el 1996 y 1997. La eritromicina también aumentó junto a otros macrólidos de mayor costo y con mejor marketing. Para amoxicilina: de 4,6 DDD/1.000 habitantes en 1996, subió a 5,2 en 1997. Para ampicilina de 0,5 a 0,6 DDD/1.000 habitantes-día. Ciprofloxacina subió de 0,21 a 0,26 DDD/1.000 habitantes. Prácticamente hubo alzas en todos los grupos de antimicrobianos sin que existieran razones epidemiológicas reales para justificar el aumento del consumo entre los años 1996 y 1997.

Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar:

¹ Unidad de Infectología.

² Unidad de Farmacia.

³ Cuidados Intensivos, Instituto de Seguridad del Trabajo de Viña del Mar.

* Conferencia dictada durante el 12° Curso de Terapia antimicrobiana.

Tabla 1. DDD/1000 habitantes-día de antimicrobianos consumidos en la comunidad de Chile, durante el período 1996-1997

Antimicrobianos	1996	1997
Amoxicilina	4,612	5,204
Ampicilina	0,580	0,613
Amoxic-Clavulánico	0,357	0,414
Claritromicina	0,216	0,322
Azitromicina	0,203	0,335
Eritromicina	0,560	0,618
Miocomicina	0,058	0,042
Roxitromicina	0,052	0,039
Clindamicina	0,007	0,007
Lincomicina	0,091	0,085
Cloxacilina	0,396	0,417
Flucloxacilina	0,136	0,165
Fenoximetilpenicilina	0,161	0,199
Sultamicilina	0,013	0,012
Cefadroxilo	0,122	0,138
Cefuroximo	0,015	0,021
Cefixima	0,037	0,029
Cefradina	0,047	0,050
Ceftibutén	0,013	0,011
Cefaclor	0,001	0,006
Cefprozil	0,005	0,007
Cefalexina	0,002	0,002
Ciprofloxacino	0,211	0,260
Norfloxacino	0,021	0,017
Fleroxacino	0,005	0,004
Cotrimoxazol	1,040	1,163
Tetraciclina	0,595	0,628
Doxiciclina	0,389	0,438
Minociclina	0,044	0,052
Cloranfenicol	0,080	0,079

Estos cálculos han sido efectuados en DDD de adultos; sin embargo, dentro de las ventas, hay muchas efectuadas sobre formulaciones líquidas, por lo que resolvimos hacer también un cálculo basado en el porcentaje de la venta total en forma líquida (jarabes y suspensiones) que son de uso mayoritariamente pediátrico. Así, la DDD/1.000 habitantes-día que mostramos que era 5,2 para amoxicilina está calculada en base a la DDD de amoxicilina, que es una dosis de adulto, pero 36% de ésta y 35% en el año 1997, se expendió en jarabe. De ello resulta que es mucho más alta la DDD/1.000 habitantes-día de amoxicilina si consideramos que se usa más

de un tercio en pediatría. Para eritromicina, el 40% se usa en pediatría y para claritromicina es de 30% en promedio. Para amoxicilina/ácido clavulánico representa el 50%.

En relación con las unidades de envases, es decir, cuántas cajas se vendieron entre 1988 y 1997, se observó un claro aumento en penicilinas de amplio espectro, (fundamentalmente amoxicilina e inhibidores de β -lactamasa) desde 1988 hasta 1997, liderando las ventas. Algo similar sucedió con los macrólidos. Cotrimoxazol experimentó alzas y bajas leves y cloranfenicol fue el único que decayó en sus ventas.

En relación a las DDD/1.000 habitantes-día como unidad de consumo, entre los años 1988 y 1997, se pudo observar aumentos porcentuales alarmantes: amoxicilina/ácido clavulánico 1.640%, amoxicilina 500%, cotrimoxazol 20%, cefalosporinas 300%, y fluoroquinolonas 470%, obviamente sin razones epidemiológicas que lo justificaran.

En términos de gasto expresado en dólares, el mercado de los macrólidos era de 1.600.000 dólares el año 1988 y se convirtió en 14 millones 750 mil dólares en 1997. Las penicilinas de amplio espectro (amoxicilina fundamentalmente) se elevaron de 3 millones de dólares en 1988 a 11 millones de dólares en 1997, las cefalosporinas, de 1 a 4 millones de dólares, las fluoroquinolonas de 700 mil dólares a 4 millones de dólares en 1997. En globo, el mercado de antimicrobianos que el año 1988 era de 13 millones de dólares, se convirtió el año 1997 en casi 46 millones de dólares.

De ese estudio concluimos que:

- había un aumento categórico del consumo
- el grupo de mayor aumento eran las penicilinas de amplio espectro, en especial amoxicilina
- los grupos de reciente incorporación mostraban un patrón de elevado utilización, en particular los nuevos macrólidos y fluoroquinolonas.
- se presume un alto consumo de antimicrobianos en la población pediátrica.

¿Qué hicimos con esto? Junto con el MINSAL y Sociedades Científicas afines al tema se buscaron estrategias para favorecer el uso racional de antimicrobianos. Se trabajó en equipos, se hicieron presentaciones al Servicio Nacional del Consumidor (SERNAC) para lograr una

estrategia que no se fuera en contra de los médicos, porque estábamos pensando que la medida de obligar a la receta era la solución utilizada como inmediata y convencer a las asociaciones vinculadas al consumidor, de que no era para incrementar los ingresos médicos por concepto de consultas, sino, que era para ahorrarles dinero al consumidor, dinero malgastado. Se hizo todo este tipo de gestiones con participación muy importante de la Sociedad Chilena de Infectología, la Sociedad Chilena de Microbiología, de Farmacología, el SERNAC, el Instituto de Salud Pública y esto tomó tal impulso que los colegios profesionales se incorporaron también y después hicimos una conferencia de prensa con el Presidente de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados.

En septiembre de 1999 los Colegios Profesionales de Médicos Cirujanos y Químicos Farmacéuticos apoyaron públicamente el uso racional de antimicrobianos y esto ayudó al Ministerio de Salud a enfrentar la respuesta comunitaria si se forzaba esta medida. Así, se emitió el documento Ordinario 4C/5051, conteniendo un plan de acción para asegurar el uso racional de antimicrobianos y reiterando las medidas que ya existían.

En el trimestre septiembre-diciembre 1999 estudiamos las ventas de antimicrobianos y las comparamos con el mismo trimestre de 1998

para salvar diferencias estacionales. En la Tabla 2 se observa que tras la aplicación de las medidas hubo disminución en DDD/1.000 habitantes-día en 53% para ampicilina, 36% para amoxicilina, 30% para eritromicina, 39% para fenoximetilpenicilina, y en 30% para cotrimoxazol, entre otras. También hubo disminución en venta expresados en dólares, para amoxicilina y ampicilina de 2 millones y medio, para cefalosporinas, de 300 mil dólares. En resumen, las ventas bajaron aproximadamente en 6 millones y medio de dólares en un trimestre.

¿Qué ha pasado el año 2000?

En el Gráfico 1 se aprecia qué sucedió con esta medida regulatoria, en unidades de envases vendidos. Volvimos en penicilinas de amplio espectro a valores muy similares a los que teníamos el año 1991. Descendimos 10 años del aumento progresivo. Lo mismo sucedió con penicilinas de espectro medio a reducido (cloxacilina, penicilina sódica), bajando a valores anteriores a los observados el año 1998. El consumo de fluoroquinolonas subió como único grupo mientras que las ventas de cotrimoxazol bajaron en forma importante, a valores nunca antes observados.

Algunos antimicrobianos permanecieron ajenos a las medidas regulatorias, por ejemplo ciprofloxacina tuvo una dosis diaria definida por 1.000 habitantes día de 0,21 en 1996, 0,26 en

Tabla 2. Comparación DDD/habitantes-día en IV trimestre años 1998 y 1999

Antimicrobianos	IV trimest.1998	IV trimest.1999	Variación en %,respecto de IV.1998
Claritromicina	0,366	0,446	21,8
Azitromicina	0,342	0,353	3,2
Eritromicina	0,536	0,370	-30,9
Amoxicilina	4,639	2,943	-36,5
Ampicilina	0,391	0,182	-53,4
Amoxic-Clavulánico	0,459	0,443	-3,5
Ciprofloxacino	0,317	0,386	21,8
Cloxacilina	0,424	0,338	-20,3
Fenoximetilpenicilina	0,184	0,111	-39,7
Cotrimoxazol	0,913	0,633	-30,7
Tetraciclina	0,499	0,340	-31,8
Doxiciclina	0,288	0,294	
Minociclina	0,050	0,052	
Cloranfenicol	0,077	0,056	-27,3

Gráfico 1. Unidades de envases vendidos entre 1988 y 2000.

1997, 0,31 en 1998, 0,36 en 1999 y 0,42 en el año 2000.

Entre los macrólidos ha habido un aumento progresivo del consumo de claritromicina, y son justamente antimicrobianos que dependen de receta médica. Somos los médicos quienes debemos asumir la tarea y responder a estas medidas regulatorias que nos entregan en la prescripción responsable y racional de antimicrobianos.

Costo en dólares. Entre el año 1998 y 1999 el consumo bajó en 6 millones de dólares y entre 1999 y 2000, bajó en 7 millones de dólares, es decir 13 millones de dólares se ahorraron en un par de años de venta de antimicrobianos sin haberse desencadenado hechos epidemiológicos negativos.

Cabe hacer notar que entre 1999 y el año 2000, si bien hubo una baja en la venta total de medicamentos en Chile, ésta fue sólo del 2,1% *versus* el 35% de disminución que hubo en venta de antimicrobianos.

CONCLUSIÓN

- Las medidas regulatorias tuvieron un importante impacto en el consumo ambulatorio en el primer trimestre de su aplicación, el que se ha mantenido el año 2000.
- Las medidas regulatorias contribuyeron a un considerable menor gasto por parte de la población en los antimicrobianos estudiados.
- Un programa de uso racional requiere de un enfoque multidisciplinario. Es fundamental

que estemos todos participando y además tiene que ser permanente. Debería montarse una red de vigilancia epidemiológica, que sea funcional.

- El impacto de las medidas regulatorias refleja a corto plazo un impacto en el consumo, prácticamente inmediato, por lo tanto económico; sin embargo, el impacto de resistencia microbiana a estas mismas medidas, requiere plazos bastante mayores y esperamos recoger los frutos en resistencia en unos años más, estimado en al menos 4 años para algunas cepas.
- El éxito de un programa a largo plazo, depende del cumplimiento, mantención y supervisión y control de estas medidas por parte de todos los estamentos involucrados. No nos tentemos con prescribir recetas telefónicas, con repartir antimicrobianos, expliquémosle a la gente por qué no le damos antimicrobianos, hagamos un esfuerzo extra, incluyendo los médicos. Es la única forma para que esto que ha significado un trabajo de muchos, se convierta en un éxito a largo plazo y sigamos siendo líderes en Latinoamérica en este tema como lo estamos siendo hasta el momento.

DISCUSIÓN

V. Prado: Felicito públicamente este esfuerzo multidisciplinario que ha liderado L. Bavestrello. Es extraordinario lo que ha sucedido en nuestro país, como se concitaron todos los astros y las voluntades para que esto realmente se cumpliera, somos líderes en Latinoamérica y creo que debe dar dividendos muy positivos. Hemos disminuido el consumo de antimicrobianos y no han acontecido hechos dramáticos, indicándonos que los estábamos usando de más. Seguramente tienen muchas preguntas y comentarios y los invitamos gentilmente para que las formulen.

Asistente: Si bien es cierto el impacto que tuvo las medidas que se tomaron, yo quisiera saber qué se está haciendo en el ámbito agrícola

y veterinario. Sabemos todos que se le dan antimicrobianos a los animales, que nosotros consumimos esos alimentos y la resistencia podría venir por ahí y especialmente en la piscicultura (salmones).

L. Bavestrello. La comisión nacional del uso de antimicrobianos ha abordado el tema de consumo en agricultura y en piscicultura y su utilización en crecimiento de animales, se está abordando en conjunto con el SAG y con el Ministerio de Agricultura y ya se han bloqueado registros de productos que nos pueden significar problemas médicos, especialmente algunos fluoroquinolonas y algunos glicopéptidos, este es un tema de altísima preocupación.

M. Eugenia Pinto: Dado que hoy día es el inicio del capítulo de APUA en Chile, yo quisiera comentar que justamente lo que se plantea en la pregunta, es un tema realmente interesante, porque la estrategia no solamente tiene que ver con la salud humana, está todo absolutamente interconectado, de tal manera que si se hace una planificación hacia delante, sobre la medición del consumo y toda la parte educativa, sin duda que debe tocar a todos los grupos que tienen que ver con el uso de este tipo de producto y ahí la parte agropecuaria, la parte veterinaria. Otras personas que tienen que ver con la salud humana, por ejemplo los odontólogos, debieran estar incorporados a todo este proceso de discusión y de análisis en el futuro, porque creo es una estrategia nacional, el enemigo tiene capacidades insospechadas y por lo tanto frente a esa situación debemos tener medidas excepcionales. Este fenómeno de interacción que se va generando, si se usan estos productos en animales se traduce en colonización del hombre y todo va de alguna manera relacionado.

J. Cofré: Respecto a dosis de amoxicilina en la terapia empírica de la infección respiratoria de la comunidad, M. Eugenia Pinto nos ha mostrado cómo hay una reflexión y una reconsideración de lo que se considera resistente; es probable que nosotros hemos sobre dimensionado el problema de la resistencia en su significado clínico y hemos inducido el uso de alternativas diferentes, por eso mucho uso de macrólido pensando en *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, o elevado inne-

cesariamente las dosis de penicilina en algunas situaciones clínicas como podría ser la neumonía. Personalmente y creo que muchos en el auditorium que están de acuerdo, que para combatir neumonías con *S. pneumoniae*, las dosis habituales diarias de 50 mg por kilo de peso debiera ser la dosis inicial empírica.

V. Prado: Estaría muy de acuerdo con J. Cofré, recientemente participé en el Congreso de Enfermedades Respiratorias en La Serena y la verdad que los especialistas en enfermedades respiratorias, en este minuto creo que enfrentan un dilema importante, porque tienen un ofrecimiento masivo de nuevos antimicrobianos para tratar infecciones respiratorias de la comunidad: nuevos macrólidos, cetólidos y las novedosas quinolonas "respiratorias"; hay una presión importante con la aparición de antimicrobianos orales de amplio espectro para infecciones respiratorias. Por otra parte, la información de infecciones invasoras pediátricas en nuestro medio indica que *S. pneumoniae* tiene altos índices de resistencia a penicilina. Es muy importante enfatizar que en infecciones respiratorias se haga una buena correlación entre los resultados clínicos y los de laboratorio, es bueno que hayan cambiado los valores de corte para orientar la terapéutica, porque de otra manera estamos induciendo un cambio no justificado en las normas terapéuticas. Es bien importante que entre las distintas sociedades científicas involucradas en este tema, lleguemos a consensos más amplios, y que todas estas nuevas informaciones se puedan compartir y armonizar con otras sociedades.

M. O'Ryan: Ud. ha mostrado curvas de consumo de antimicrobianos en descenso, es posible tratar de estructurar unas curvas teóricas de cuál debería ser el consumo en general? De ser así podríamos cotejar las dos curvas (la actual y la deseable) y ver cuán lejos estamos probablemente del nivel estimativo de consumo de antimicrobianos para nuestra población.

L. Bavestrello: Es una muy buena pregunta, no hay valores estimativos de cuánto debiera ser el consumo ideal de antimicrobianos. Lo único que puede hacerse es verificar las propias tendencias, es lo practicado en todo lugar y lo que hemos hecho nosotros. No sé hasta donde es justo que sigamos bajando, creo que

todavía se sobreutilizan mucho los antimicrobianos, pero es mi personal apreciación. Pienso que esta curva puede bajar muchísimo más si se analiza la realidad clínica.

Asistente: Ayer se consideró que las cefalosporinas de primera generación eran poco útiles en el tratamiento de la infección del tracto urinario, hoy la Dra. Pinto relata que *Escherichia coli*, tiene sólo 5 ó 10% de resistencia y ciprofloxacina ha aumentado su resistencia entre 2 y 15% y además recomendaría no usar en primera infección de tracto urinario las fluoroquinolonas, por consiguiente. ¿En qué se fundamenta la poca utilidad de la cefalosporina de primera generación en infección de tracto urinario baja, especialmente en la primera ocasión?

V. Prado: Quisiera comentar la correlación entre lo que dice el laboratorio, el antibiograma para cefalosporina de primera generación en *E. coli*, y la utilidad clínica de estos antimicrobianos. Los valores de corte que nosotros usamos en el laboratorio para definir susceptibilidad o resistencia están referidos a los niveles séricos del antimicrobiano, así lo estableció la NCCLS, pero en general los antimicrobianos se concentran mucho más en la orina que en la sangre y menos, por supuesto, en el LCR. Lo mismo que se está haciendo, cambiar los valores de corte de *S. pneumoniae* para infecciones respiratorias, deberíamos haberlo hecho muchos años antes para infecciones urinarias, debíamos tener valores de corte específicos para infecciones urinarias. Se ha presionado a la NCCLS hacia esta modificación. Muchas veces podemos tener una información del laboratorio que no coincide con la clínica, que se informe resistencia a cefalosporina de 1ª generación pero el paciente va a responder estupendamente. Probablemente porque es una infección urinaria baja, de trascendencia menor, la respuesta del huésped es determinante y el antimicrobiano ayuda porque hay una alta concentración del fármaco en la orina, con un índice terapéutico muy alto. ¿Qué es lo mejor?, La buena correlación clínica bacteriológica para decidir cuáles son las guías terapéuticas más útiles y no cambiarlas tan ligeramente. Escu-

chemos a L. Bavestrello, quien nos dará su opinión al respecto.

L. Bavestrello. El tema es el siguiente, clínicamente las infecciones urinarias bajas hay que tratarlas con el antimicrobiano menospreciado de guardar posible. En segundo lugar, indicarlo por el tiempo mínimo necesario para ser eficaz, los tratamientos acortados en infecciones urinarias baja funcionan muy bien. Si uno sabe seleccionar a cuáles pacientes se les puede dar tratamiento acortado a 3 días y a cuáles no, son más del 95% de todas las infecciones urinarias, evitaremos utilizar un exceso de antimicrobianos en infecciones urinarias; hay que tratar de no utilizar antimicrobianos de reserva como las fluoroquinolonas.

Si tenemos una subpoblación de pacientes que contrae infecciones urinarias, y no es fácil diferenciar bien entre una infección urinaria baja y una alta, por ejemplo un paciente diabético o anciano, y existen factores de riesgo para hacer infección urinaria alta asociada a síntomas bajos, o sin una categórica expresión clínica, por supuesto en este caso usaremos el antimicrobiano que dé la mayor garantía y a lo mejor usaremos una fluoroquinolona después de efectuada una categorización clínica acuciosa.

M. Eugenia Pinto: Destaco las palabras de L. Bavestrello, pienso que la nitrofurantoína tiene una utilidad muy significativa, en el tiempo se ha mantenido con un comportamiento estable en susceptibilidad y en una primera infección urinaria con la sospecha de infección baja, la nitrofurantoína debiera ocupar un espacio muy significativo. La comodidad de administración y la buena tolerancia que tiene la ciprofloxacina han inducido lamentablemente su uso excesivo, sin pensar en que realmente tenemos que hacer un esfuerzo para conservarlo como uno de los antimicrobianos más valiosos que tenemos para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas. Por ese motivo destaco la nitrofurantoína. Las cefalosporinas de 1ª generación sin duda tiene su *locus* muy claro, entre ellas en muchas situaciones del área obstétrica.

V. Prado: Lo mismo es valedero en pediatría.