

# USO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA BACTERIANA









FACULTAD DE  
**CIENCIAS  
MÉDICAS**



---

## USO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA BACTERIANA

### ReAct - Action on Antibiotic Resistance

Uppsala University  
+ 46 (0)18 471 66 07  
Email: react@medsci.uu.se  
Sitio web: <http://www.reactgroup.org/>  
Uppsala, Suecia  
Visiting address:  
Drottninggatan 4, Uppsala, Sweden

### ReAct Latinoamérica

email: react.latina@gmail.com  
Contacto: Dr. Arturo Quizhpe P  
Correo: [aquizhpe@yahoo.com](mailto:aquizhpe@yahoo.com)  
Cuenca, Ecuador

### Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca

Dirección: Av. 12 de abril S/N Sector el Paraíso.  
Cuenca, Ecuador.

### AFEME

Dirección: Sodiro #134 y Valparaiso  
Tel: 593-2-250-5097  
Email: [oem@afeme.org.ec](mailto:oem@afeme.org.ec)  
Sitio web: [www.afeme.org.ec](http://www.afeme.org.ec)  
Quito, Ecuador

**Editor principal:** Dr. Arturo Quizhpe P.

**Co- editores:** Dra. Lorena Encalada T., Md. Diana Andrade R.

**Traducción:** Lic. Kléver Calle.

**Fotografías:** Dra. Lorena Abadía-Patiño. Dr. Armando Guevara. Proyecto Reimaginando la Resistencia, ReAct Latinoamérica: Lic. Kléver Calle. Proyecto FotoResistencia, ReAct Latinoamérica: Dr. Marco Cordero, Lic. Vicente Tello, Md. Sergio Palacios, Fot. Eduardo Carrasco

**Diseño y Diagramación:** El Gato.

**Impresión:** Gráficas del Austro.

**Derechos de Autor:** CUE-001613

Marzo 2014, Cuenca – Ecuador.

Los contenidos de esta obra pueden ser transmitidos o distribuidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el contenido y se cite la fuente original. Las opiniones vertidas en los artículos de este libro son responsabilidad de sus autores y autoras y no necesariamente expresan el punto de vista de ninguna de las instituciones que han participado en la edición.

# USO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA BACTERIANA

# Autores

## ReAct LATINOAMÉRICA

**Dr. Arturo Quizhpe Peralta.** Investigador/PhD en la Universidad de Radboud, Nijmegen Medical Centre. Máster en Ciencias, Especialidad en Pediatría. Posgraduado en la Universidad Federal de Río de Janeiro, Universidad de Londres, y Universidad de Tel Aviv. Coordinador General de ReAct Latinoamérica. Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca

**Dra. Lorena Encalada Torres.** Magister en Investigación de la Salud. Especialista en Medicina Interna. Coordinadora Académica de ReAct Latinoamérica. Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

**Md. Adrián Marcelo Sacoto Molina.** Médico. Docente de Farmacología y Biología en la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

**Md. Diana Andrade Rodas.** Médico. Área de Investigación en ReAct Latinoamérica.

**Dra. Georgina Muñoz Ortiz.** Especialista en Pediatría. Especialista en Planificación Estratégica. Tratante del Hospital Homero Castanier Crespo, Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Consultora en Investigación en ReAct Latinoamérica.

## DEPARTAMENTO DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA DEL MINSAP CUBA (MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CUBA) DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS

**Dra. Dulce María Calvo Barbado.** Médico. Especialista de 2do grado en Farmacología, MSc. Ciencias de la Educación Superior. Profesora Auxiliar de la Escuela Nacional de Salud Pública-Cuba, Jefa del Departamento de Farmacoepidemiología, Dirección de Medicamentos y Tecnología, Cuba. Miembro de la Comisión Nacional del Formulario. Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Cubana de Farmacología.

**Msc. María Cristina Lara Bastanzuri,** Máster en Economía de la Salud, Profesora asistente de la Escuela Nacional de Salud Pública-Cuba, Jefa del Departamento de Análisis y Planificación de Medicamentos y Reactivos, Dirección de Medicamentos y Tecnología, Cuba. Secretaria de la Comisión Nacional de Formulario. Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Cubana de Farmacología y Tesorera de la Asociación Latinoamericana de Farmacología.

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN  
BIOMEDICINA Y CIENCIAS APLICADAS DE LA  
UNIVERSIDAD DE ORIENTE. VENEZUELA**

**Dr. Armando José Guevara Patiño.** Médico Cirujano. Especialista en Microbiología Clínica. MSc en Microbiología. Profesor de Microbiología en pre y postgrado. Universidad de Oriente. Venezuela.

**Dra. Lorena Abadía Patiño.** Bioanalista, M.Sc. Bacteriología Clínica, Doctora en Microbiología. Investigador-Docente del Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas de la Universidad de Oriente (IIBCAUDO). Cumaná, Edo. Sucre, Venezuela.

**ReAct GLOBAL**

**Mary Murray,** Farmacéutica. PhD en psicología cultural. Ha trabajado cerca de 40 años en Australia, en muchos países en vías de desarrollo para implementar políticas nacionales equitativas y efectivas en torno a los medicamentos. Coordinadora de la Red Global de Acción contra la Resistencia Bacteriana (ReAct Global) desde el 2005.

**Satya Sivaraman.** Asesor de comunicación para Acción contra la resistencia bacteriana (ReAct Global). Periodista radicado en Nueva Delhi. Ha trabajado cerca de 3 décadas en temas de ciencia, medio ambiente, cultura y derechos humanos. Como comunicador actualmente trabaja en cambiar las percepciones populares en torno a las bacterias, enfatizando en su rol como fuente de vida y en el encuentro de nuevas formas de coexistir en armonía con los microorganismos.

## A MANERA DE PRESENTACIÓN

***“...Cualquiera que les declare la guerra a los microbios va a perder... Lo que tenemos que hacer es aprender a llevarnos bien con los microorganismos y entender su biología, ecología y evolución”***

**Michael Gillings**

**P**or gentil deferencia de Arturo Quizhpe Peralta he leído, con gran entusiasmo e interés, el libro: “USO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA BACTERIANA” escrito por miembros e investigadores del Programa ReAct, en el que abordan exitosamente, en varios capítulos, temas actualizados sobre los impactos en la salud, causados por mecanismos de resistencia condicionada y creada por las bacterias contra los antibióticos.

Los siete capítulos del libro se complementan coherentemente y exteriorizan el profundo conocimiento de los autores, no solamente sobre la resistencia bacteriana, sino acerca de diversos campos del saber médico que están relacionados: biológico, académico, epistemológico, investigativo, farmacológico, evolutivo, científico y social, ya que la proyección u objetivo del libro exigía el entrecruzamiento de evidencias médicas, utilizando una construcción interdisciplinar e intercultural, para abordar la complejidad y multidimensionalidad del tema tratado.

He revisado con mucha satisfacción sus contenidos sobre el mundo microbiano, el uso de los antibióticos y la resistencia hacia ellos, así como las propuestas ofrecidas en cada uno de sus capítulos y estimo que existen fundamentadas esperanzas, para que quienes lo lean, generen y refuercen conocimientos para el cambio y fortalezcan nuestra lucha por la salud y la vida, al mitigar y minimizar la morbilidad y mortalidad, provocada por el agravamiento de las enfermedades infecciosas que tienen como causa la resistencia a los antibióticos.

El libro constituye una respuesta colaborativa interinstitucional y oportuna al llamamiento de varios centros de investigación médica y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que realizaron a todos los gobiernos y naciones, para que implementen estrategias para reducir las infecciones nosocomiales, es decir, aquellas que se producen en los hospitales y para que combatan la resistencia de las bacterias a



los fármacos, ya que advierten que “constituye un problema de salud pública mundial cada vez más importante”.

Es necesario señalar que desde la segunda era de oro de los antimicrobianos, a partir del año de 1980, varios profesionales médicos llegaron a expresar que la batalla contra las enfermedades infecciosas había sido superada, sin embargo, actualmente la realidad, en todos los países, es cada vez más dramática y angustiosa, ya que los procesos infecciosos constituyen la principal etiología de muerte a escala mundial.

Dos factores son los principales determinantes en este escenario, las enfermedades emergentes y reemergentes y el aumento alarmante de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, incluidos los más actuales.

En la primera parte del libro, el profesor Michael Gillings, biólogo evolutivo de la Universidad de Macquarie, en Sidney Australia, en una entrevista con Mary Murray y Satya Sivaraman, miembros de ReAct Global, dialoga muy reflexivamente y, con una visión crítica, emite recomendaciones para enseñar a pensar y formular estrategias inmediatas para su solución, expresa: “Nuestra salud depende de las bacterias que habitan dentro de nosotros y sobre nosotros, lo que tenemos que hacer es aprender a llevarnos bien con los microorganismos y entender su biología, su ecología y su evolución”.

Señala, además: “Las diferencias entre la herencia vertical humana (mitad materna y mitad paterna) con la herencia bacteriana estriba en que las bacterias toman genes del medio ambiente, capturan fragmentos de ADN de su propia especie, de miembros de diferente especie, de una planta, del ADN de un animal o del ADN de un virus. Toman estos pedazos de ADN y los integran a sus cromosomas y cuando las bacterias se replican se dividen en dos exactamente iguales, transmitiendo toda la información histórica

y evolutiva a sus bacterias descendientes”. Sugiere como prioridad máxima preservar los antibióticos que tenemos, mientras descubrimos nuevos antibióticos, para también preservarlos. Invita a que debemos aprender de las bacterias para construir los conceptos de bien público y bien privado, empleando, al mismo tiempo, la comunicación como parte de la solución.

Considero que los autores del libro asumieron, como ejes de coordinación de su actividad, los testimonios de reconocidos investigadores, plasmadas en frases proactivas como la de Jaime Breilh: “Hay que reconstruir el “mundo” en el único punto en que éste existe: en la mente de los constructores. Es la mente la que debe ser transformada, no en el mundo real”, o aquella afirmación de que es más beneficioso demostrar que informar. Los autores así lo interpretaron, al emitir conceptos, tecnologías y metodologías sustentadas en los resultados de las mejores investigaciones de la comunidad científica.

Indudablemente, la resistencia bacteriana es un fenómeno orgánico multicausal, poli-dimensional y variable, por lo que debe ser estudiado como un proceso caracterizado por la complejidad, es decir, promovido por elementos aleatorios, generalmente indetectables e imperceptibles para un diagnóstico precoz y oportuno, razón por lo que es prioritario forjar estrategias en lugar de programas para mitigar sus efectos deletéreos. Presumo que esa fue la concepción de los escritores del libro, ya que impulsan a utilizar, como instrumentos de información y construcción del conocimiento, las investigaciones. Para ello, en el capítulo cuatro enfatizan, como fuentes de información, las publicaciones primarias, las secundarias (The Cochrane Library, PubMed, EBSCOhost, MEDLINE), y las publicaciones terciarias.

Los autores reproducen, además, direcciones web, de boletines de información terapéutica, de farmacovigilancia, guías de práctica clínica

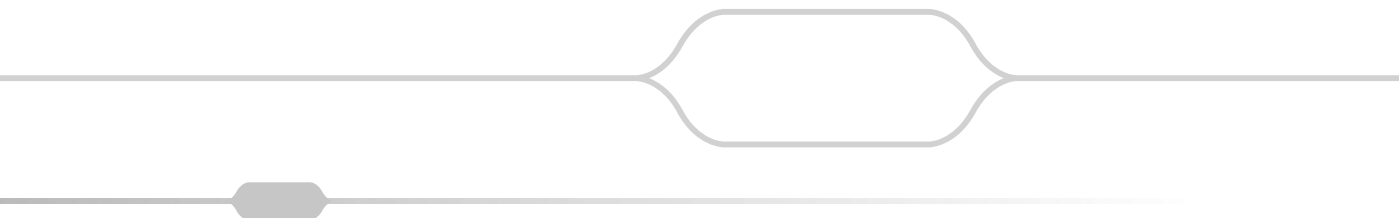


Fot. Eduardo Carrasco, Proyecto Fotoresistencia.

y direcciones electrónicas en internet; operadores básicos de búsquedas: simple, múltiple, por frase, operadores booleanos, buscadores que permiten el acceso a la información sobre los medicamentos, en base a la pregunta, como en el metabuscador tripdatabase.

Existe una acertada correlación entre las enseñanzas de Edgar Morin, autor de "Los siete saberes necesarios para la educación del futuro", y las exhortaciones de los autores, sobre como analizar los conocimientos. Edgar Morin manifiesta: "El conocimiento del conocimiento debe aparecer como una necesidad"... "Las ciencias nos han hecho adquirir muchas certezas, pero de la misma manera nos han revelado, en el siglo XX, innumerables campos de incertidumbre"... "Es necesario aprender a navegar en un océano de incertidumbre a través de archipiélagos de certezas"... "La educación debe mostrar que no hay conocimiento que no esté, en algún modo, amenazado por el error y la ilusión".

Luego de recordar estos aleccionadores enunciados es edificante como los autores del presente libro concuerdan con estos postulados de Edgar Morin, quien estimula la utilización de herramientas para enfrentar la incertidumbre, para enseñar la comprensión y posibilitar acciones basadas en la ética. Por ello formulan, como criterios para la selección de un tratamiento con antibióticos, los resultados brindados por los más altos niveles de información científica y de evi-



dencias: metanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios de casos y controles que harán factible utilizar los más reconocidos grados de información, y, además, señalan las ventajas de estos diferentes tipos de estudios, para aplicarlos de acuerdo a la pregunta, para utilizándolos crítica y reflexivamente, disminuir o eliminar las “dos principales cegueras del conocimiento: el error y la ilusión”, educando de esta manera, para aprender a aprender, mediante el análisis científico crítico y contextual de las publicaciones.

Es necesario reconocer la colaboración de los investigadores, que intervinieron como autores del libro, por esta efectiva construcción de conocimientos y métodos, adheridos al paradigma de la medicina basada en la mejores evidencias, pruebas o investigaciones, que fructificarán como una relevante contribución a la comunidad médica local, regional, nacional y mundial.

Mantengo la confianza y esperanza de que esta publicación servirá como un mecanismo o herramienta para fortalecer la propuesta y la operativización de un correcto diagnóstico y atención de las enfermedades infecciosas, mediante procedimientos demostrados por comprobaciones, brindando nuevas aportaciones, elementos conceptuales y metodológicos, para continuar generando y reforzando conocimientos para el cambio, evitando saberes absolutos sacralizados por la “ciencia normal”, señalando, descubriendo y creando caminos hacia nuevos conocimientos.

Los contenidos y recomendaciones, que constan en los diversos capítulos del libro, constituyen el aporte científico de varias disciplinas, que se inscriben dentro del método actual de la medicina basada en investigaciones, que estimularán, en los lectores, la capacidad de hacer preguntas sobre el estado actual de la resistencia bacteriana y su tratamiento, originarán nuevos conocimientos e innovadas interrogantes con sentido contextual, ya que, en un ámbito de inseguridad la búsqueda de las respuestas llevarán a nuevos aprendizajes, naciendo inquietudes y espacios metodológicos en los que predomine el pensamiento crítico, que propiciará una óptima construcción cognoscitiva, tecnológica y social, consiguiendo que el cuidado de la salud no varíe ilógicamente de clínico a clínico o de lugar a lugar, sino se sustente en resultados probados, instaurando de esta manera una ciencia con conciencia.

Finalmente es oportuno transcribir una frase de Arturo Quizhpe Peralta, expresada en las Memorias del Primer Encuentro Internacional por el Derecho de los Pueblos a la Salud y la Vida: “A la final, la investigación, la docencia, la construcción de la salud, es un caminar, “El cambio, la transformación, es simplemente un caminar, es la pregunta, es el indagar”.

**Dr. Oswaldo Cárdenas Herrera**  
Máster en Investigación de la Salud

## PRÓLOGO

***"Frente a las enfermedades que genera la miseria, frente a la tristeza, la angustia y el infortunio social de los pueblos, los microbios, como causas de enfermedad, son unas pobres causas"***

(Dr. Ramón Carrillo,  
década de los cincuenta del siglo XX).

La vigencia de las palabras del Doctor Ramón Carrillo invitan a pensar la importancia de las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y el uso inadecuado de los antimicrobianos como un asunto que trasciende los aspectos biomédicos, se trata sin lugar a dudas de un problema complejo, con orígenes y consecuencias profundamente sociales cuyo abordaje ha sido inadecuado. Asunto bien señalado en el capítulo introductorio del manual con frases como que "Es cierto que el cólera, la disentería, la fiebre tifoidea, la diarrea y la criptosporidiosis pueden diezmar a esos pueblos, pero principalmente por la mala calidad del agua".

El enfoque hegemónico considera los aspectos sociales apenas como un contexto, como un factor de riesgo más. Desde la perspectiva de los determinantes sociales, avalada por las agencias internacionales (OMS, OPS), se analiza que los problemas las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y el uso inadecuado de los antimicrobianos están determinados por la posición social de las personas, posición que determina exposiciones, vulnerabilidades, daños y respuestas diferenciales, como una manifestación más de las inequidades existentes en el mundo. Las propuestas van encaminadas a buscar formas de mejorar las condiciones de vida de la población, como un asunto de leyes, administración y educación, asuntos importantes pero que se quedan en la superficie del problema, tal como lo señalan Breilh<sup>1</sup>, Hernández<sup>2</sup> y ALAMES<sup>3</sup>.

1. Breilh J. Una perspectiva emancipadora de la investigación e incidencia basada en la determinación social de la salud. In: Eibenschutz C TS, González R (Comps.), editor. *¿Determinación social o determinantes sociales de la salud?* México DF: Universidad Autónoma Metropolitana; 2011. p. 45-69.
2. Hernández M. Desigualdad, inequidad e injusticia en el debate actual en salud: Posiciones e implicaciones. In: ALAMES, editor. *Taller Latinoamericano de determinación social de la salud*; Ciudad de México 2008. p. 86-97.
3. Asociación Latinoamericana de Medicina Social (ALAMES), Centro Brasileiro de Estudios de Salud (CEBES). *El debate y la acción frente a los determinantes sociales de la salud*. Río de Janeiro: ALAMES; 2011.

Desde la perspectiva de la determinación social, en construcción desde hace varias décadas por la corriente de la medicina social-salud colectiva latinoamericana, los problemas de las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y el uso inadecuado de los antimicrobianos son unos más de los asuntos de salud-enfermedad-atención que son manifestaciones de las contradicciones estructurales de la sociedad, cuya solución está en la transformación de dichas estructuras, no solo en maquillar su apariencia.

Existen diversas maneras de comprender, abordar y actuar sobre los problemas, en el caso que nos interesa las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y el uso inadecuado de los antimicrobianos.

En primer lugar, es necesario comprender las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y el uso inadecuado de los antimicrobianos, como problemas cuya complejidad reclama nuevos, diversos y creativos enfoques, tal como se propone en la introducción del presente Manual. Enfoques que entiendan que “Comúnmente, tenemos la percepción de que las bacterias son el enemigo, cuando sólo pocas bacterias, de hecho, muy, muy pocas bacterias, son peligrosas para los seres humanos. La gran mayoría, la abrumadora mayoría de las bacterias, son en realidad buenas para nosotros. Si las bacterias desaparecieran de los entornos humanos, todo se pararía, todo se detendría” y que es necesario “aprender a llevarnos bien con los microorganismos y entender su biología, su ecología y su evolución” y podríamos agregar que es necesario entender que enfermar y morir hacen parte del vivir, es inevitable la muerte y algunos han de morir de enfermedades infecciosas; no se trata de una resignación fatalista, es una aceptación realista. Como bien lo viene promoviendo ReAct desde hace varios años, es necesario reimaginar estos problemas.

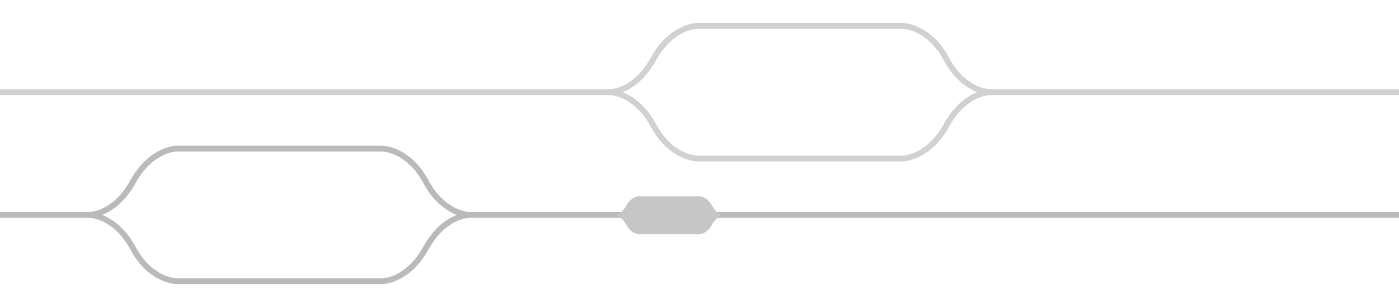
Los problemas de las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y el uso inadecuado de los antimicrobianos son algunos de los asuntos que confirman contundentemente que el planeta es uno solo y en el debemos convivir todos, incluidos los microorganismos; que existe interdependencia de todos los pueblos del mundo como de los diversos organismos que en el habitan. A este respecto, la Declaración de Cuenca señala con claridad meridiana que “Desde la visión de los pueblos originarios, el problema no son las bacterias, sino la depredación incesante de la madre tierra, provocada por las sociedades consumistas que han invadido y alterado los espacios sagrados de las diferentes formas de vida, entre ellas, las bacterias”<sup>4</sup>.

En segundo lugar, hay que recalcar que la forma de abordar los problemas de las enfermedades infecciosas y la resistencia a los antimicrobianos centrada en la metáfora de la guerra a las bacterias está destinada al fracaso como bien se señala en el Manual: “cualquiera que les declare la guerra a los microbios va a perder. Simple y llanamente no hay forma de ganar”. La metáfora de la guerra a las bacterias hace parte central del enfoque hegemónico que hay que superar dialécticamente.

Una dificultad para superar el abordaje hegemónico, es que el modelo conceptual de las enfermedades infecciosas ha sido elemento central del modelo reduccionista positivista desde sus orígenes. El modelo microbiológico facilita la reducción de la enfermedad a un factor: la presencia de los microorganismos como agentes causales. Posteriores “desarrollos” han ampliado el modelo a otro par de factores: el huésped y ambiente. Surgió la triada ecológica y sus desarrollos actuales, la medicina basada en evidencias, como explicación aparentemente multicausal de los problemas de salud y enfermedad; sin embargo,

---

4. Declaración de Cuenca. Llamado mundial a la acción frente a la resistencia bacteriana a los antibióticos, 2008.



su esencia sigue siendo la misma, reducir lo social a un factor de riesgo más entre muchos otros, como un aspecto separado y aislado de lo biológico (Breilh 2009<sup>5</sup>).

El modelo hegemónico basa su explicación en seductoras descripciones cada vez más tecnificadas, detalladas, sofisticadas y aisladas de: 1. la biología de los microorganismos, 2. de los aspectos fisiopatológicos de los procesos infecciosos, 3. de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos, 4. de las asociaciones estadísticas descritas con los métodos epidemiológicos, que son presentadas como asociaciones causales, 5. de los impactos económicos vistos a la luz de la microeconomía, que se limita a considerar costos y gastos aparentes e inmediatos, mejorar productividad y eficiencia, sin reparar que el problema económico de fondo está en la distribución inequitativa de la riqueza social.

Es necesario conocer el modelo hegemónico en profundidad, identificar, analizar y denunciar sus limitaciones como parte de la superación dialéctica del mismo, como parte de la construcción de un modelo holístico que, como diría Samaja<sup>6</sup>, “niegue, conserve y supere” el modelo hegemónico.

Uno de los retos es construir y desarrollar herramientas metodológicas que permitan entender que las enfermedades infecciosas no son solo el resultado de la interacción de un individuo con un microorganismo; que la

resistencia bacteriana no es solo un asunto de microorganismos en relación con antimicrobianos; que el uso inadecuado de los antimicrobianos no es solo un problema de conocimiento por parte de quienes los prescriben, dispensan, administran y consumen; se trata de procesos esencialmente sociales, que hacen parte del transcurrir de la vida humana en ambientes bio-físicos y sociales históricos concretos.

Hay que construir herramientas metodológicas que contribuyan a avanzar desde el abordaje de las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y el uso inadecuado de antimicrobianos en la construcción de una concepción y acción en salud que pase de estar centrada en lo biológico, individual, asistencial y comercial; a una en la que prime lo social, colectivo, promocional y de derechos humanos, que aporte en el restablecimiento y mantenimiento de la armonía en el planeta, con una visión holística.

En tercer lugar, es preciso reconocer que las acciones derivadas del enfoque hegemónico, centradas en aspectos legislativos, administrativos y educativos ha logrado resultados que terminan manteniendo el statu quo y distraen la atención de la necesidad de cambios en las estructuras sociales que determinan y dan forma histórica concreta a las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y al uso inadecuado de los antimicrobianos. Las cifras que nos presenta el Manual son

---

5. Breilh J. Epidemiología: Economía, Política y Salud. Santo Domingo: Universidad Autónoma de Santo Domingo; 2009.

6. Samaja J. Epistemología de la salud. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2004.

contendientes a este respecto, se trata de problemas en incremento.

Los problemas de las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y el uso inadecuado de antimicrobianos no son un asunto que se resuelva con medidas meramente técnicas; son un asunto en el que los aspectos económicos, políticos y culturales son esenciales. Un ejemplo de la determinación social de lo técnico queda muy bien señalado en el Manual al indicar que “Uno de los problemas que tenemos actualmente es que no somos lo suficientemente sucios. Se podría decir que por criarnos en entornos demasiado limpios, el sistema inmunológico está buscando constantemente estímulos para actuar”. Plano en el cual entran en discusión, entre otros, quién, cómo y para qué define lo limpio y lo sucio y el consumismo de productos de aseo que acompaña estas definiciones.

El reto que se va configurando es el de desarrollar movilización popular autónoma, diversa e imaginativa, que mediante el abordaje de las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y el uso inadecuado de los antimicrobianos, contribuya a transformar las estructuras sociales que determinan las expresiones históricas concretas de estos problemas en la sociedad actual. Transformación orientada hacia lo que nuestros ancestros denominaron Sumak Kawsay: El buen vivir, lo bello, agradable, placentero de vivir en comunidad de todos los seres del planeta.

Desde los diferentes campos de la vida social es posible reproducir el statu quo o transformarlo creativamente con un sentido ético

definido. De manera que desarrollar una aproximación contrahegemónica pasa por construir de una manera distinta la forma de entender el objeto de conocimiento, desarrollar el instrumental metodológico consistente y coherente con esa manera distinta de entender, y realizar prácticas sociales consecuentes.

El manual que reposa en las manos del lector presenta algunos elementos importantes para la construcción de una forma alternativa de entender las enfermedades infecciosas, la resistencia bacteriana y el uso inapropiado de los antimicrobianos; adicionalmente proporciona algunos datos de la magnitud y características de estos problemas; facilita una síntesis de las herramientas conceptuales y metodológicas del enfoque hegemónico, herramientas que el Manual contribuye a conocer y apropiar. Dominar las herramientas metodológicas para describir y conocer los problemas descritos en términos de frecuencia, severidad, características y costos, es apenas el inicio, imprescindible pero insuficiente, para superar dialécticamente en una práctica social transformadora al enfoque hegemónico; este es el reto al que conduce la lectura creativa del Manual, reto importante tanto para el lector, como para los autores.

**Dr. José Gilberto Orozco Díaz.**

Profesor de la Universidad Nacional de Colombia,  
sede Bogotá.

Doctorado en Salud Pública.  
Bogotá, julio 22 de 2013.



## **INTRODUCCIÓN**



La salud pública enfrenta una crisis global a causa de la resistencia bacteriana. Esta crisis tiene diversas dimensiones, todas igualmente importantes: sobre uso inapropiado de los antibióticos existentes que acelera exageradamente la resistencia; falta de disponibilidad de antibióticos efectivos para las poblaciones pobres y necesitadas; ausencia de innovación y desarrollo de nuevos antibióticos.

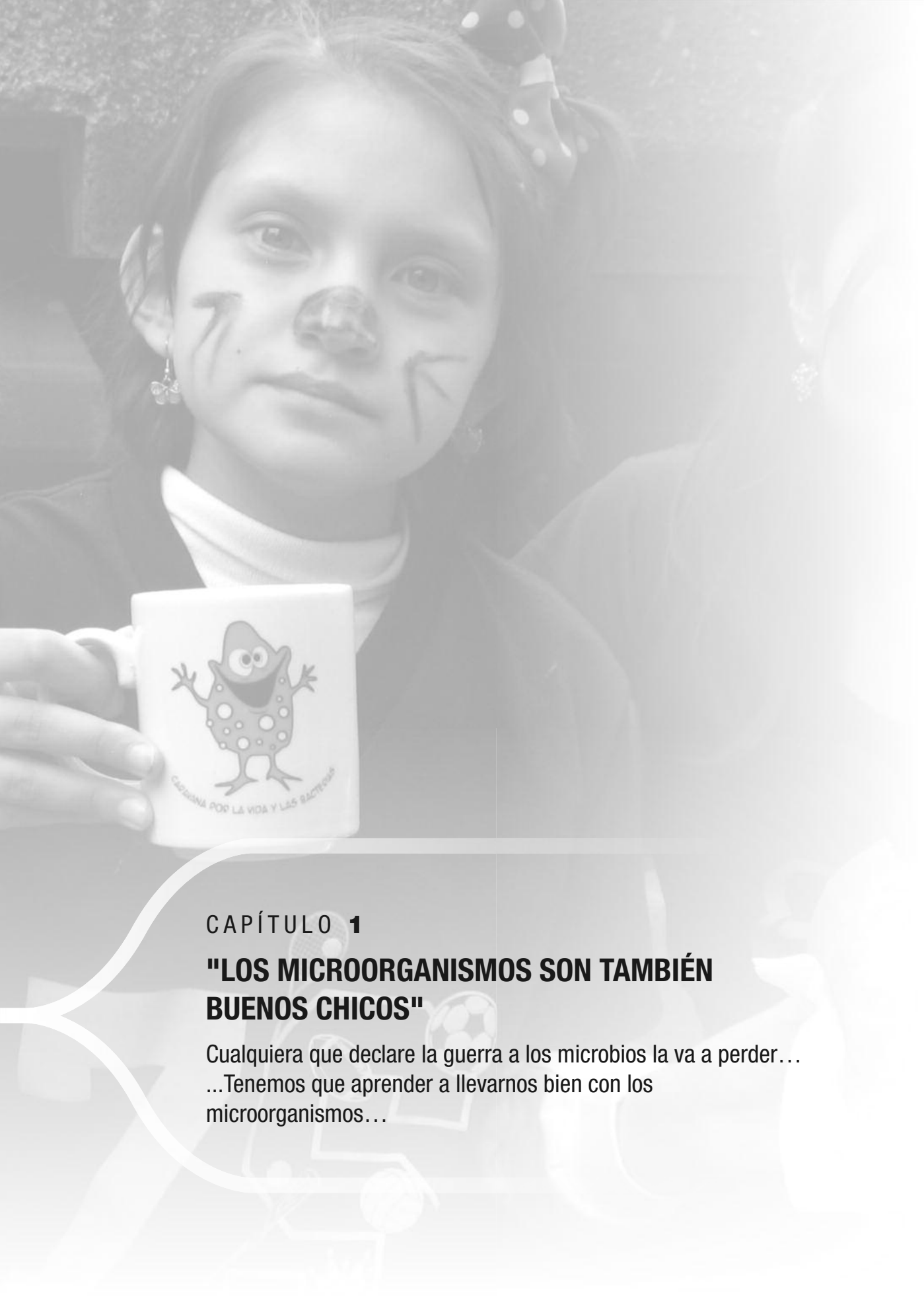
La resistencia bacteriana ha dejado de ser una amenaza para convertirse en una realidad de dimensiones insospechadas. El mundo podría en poco tiempo enfrentar una situación grave provocada por múltiples bacterias letales y resistentes a todos los antibióticos, siendo urgente la implementación de cambios drásticos en los actuales patrones de uso de los antibióticos así como nuevas estrategias para su innovación.

En buena medida, el problema de la resistencia bacteriana deriva del mal uso de los antibióticos, especialmente del uso excesivo. Por esta razón, la Estrategia Global de Contención de la Resistencia a los Antibióticos, (OMS 2001), entre otras orientaciones, incluye: educación y capacitación, soporte a las decisiones terapéuticas a través del mejoramiento de los servicios de diagnóstico, y la implementación de guías de tratamiento. Al tiempo, que se recomienda restringir y auditar la prescripción, relieves la importancia de regular la calidad, dispensación y promoción de antibióticos.

En este contexto, ReAct Latinoamérica, promovió la conformación de un colectivo regional, voluntario y solidario a la vez, para construir la propuesta educativa: “Uso apropiado de antibióticos y resistencia bacteriana” que tiene como objetivos: fortalecer la capacitación de los profesionales de la salud, proporcionar herramientas para analizar la información sobre eficacia, seguridad y costo de los antibióticos, así como promover el abordaje integral, epidemiológico, clínico y de diagnóstico para la resolución de los problemas de salud, enfatizando el concepto de acceso a los antibióticos como un derecho a la salud y su uso apropiado como un elemento para la equidad.

“Uso apropiado de antibióticos y resistencia bacteriana” está dedicado a los estudiantes y profesionales de la salud, a quienes invitamos a su revisión, uso y crítica que permita ir construyendo colectivamente nuevas opciones y herramientas de trabajo académico, científico y de formación de los talentos humanos en salud.

**Dr. Arturo Quizhpe P.**  
**Coordinador ReAct Latinoamérica**



## CAPÍTULO 1

# "LOS MICROORGANISMOS SON TAMBIÉN BUENOS CHICOS"

Cualquiera que declare la guerra a los microbios la va a perder...  
...Tenemos que aprender a llevarnos bien con los microorganismos...

El profesor Michael Gillings es un biólogo evolutivo de la Universidad de Macquarie, en Sidney, Australia. En esta entrevista, conversa con Mary Murray y Satya Sivaraman, miembros de ReAct Global, acerca del fascinante mundo de los microbios y de la necesidad de una mirada fresca del fenómeno de la resistencia bacteriana.

### **¿Qué tan útil considera la metáfora de la guerra como forma de entender nuestra relación con las bacterias?**

Comúnmente, tenemos la percepción de que las bacterias son el enemigo, cuando sólo pocas bacterias, de hecho, muy, muy pocas bacterias son peligrosas para los seres humanos. La gran mayoría, la abrumadora mayoría de las bacterias, son en realidad buenas para nosotros. Si las bacterias desaparecieran de los entornos humanos, todo se pararía, todo se detendría. Nuestra salud depende de las bacterias que habitan dentro de nosotros y sobre nosotros. La producción de alimentos depende de las bacterias: el proceso de fermentación para hacer pan, café, chocolate, cerveza, etc. Casi todo lo que comemos tiene alguna acción bacteriana o fúngica (hongos) antes de que se coma. De modo que, desde mi punto de vista, la metáfora de la guerra no es buena porque representa a los microorganismos como el enemigo, cuando al contrario son extremadamente beneficiosos para los seres humanos y el resto de los organismos del planeta.

### **¿Cuál debería ser la forma de ver a los microbios para entender lo que hacen y representan?**

En primer lugar, sólo en los últimos quince años nos hemos dado cuenta exactamente de cuántos microorganismos hay a nuestro alrededor. Para dar un ejemplo, se han identificado 5 mil especies bacterianas, pero sospechamos que podrían haber de 5 millones a 100 millones de especies. También hemos comenzado a darnos cuenta de que las bacterias pueden hacer cualquier cosa. Pueden vivir a 120 grados centígrados, pueden crecer en la nieve congelada, pueden vivir en roca sólida tres kilómetros debajo del suelo, pueden vivir en las tuberías de refrigeración de las centrales nucleares y pueden sobrevivir durante decenas de millones de años en cristales de sal.

Algo que debemos tener presente es que el planeta como conjunto está regido por el ciclo de nutrientes como el azufre, el fósforo, el nitrógeno y el carbono. Los microorganismos se encargan del suministro de la mayor parte de servicios como el oxígeno que respiramos, el reciclaje de la celulosa en formas utilizables de carbono, el ciclo del azufre, la producción de nitrógeno para el crecimiento de las plantas y la fertilización. Estas cosas son hechas por los microorganismos. Si usted toma todos estos servicios, llamados servicios ecosistémicos o ambientales, y los valora económicamente, el resultado sería de algo así como 35 trillones de dólares al año. Esto es tres veces el producto interno bruto de todos los países. Lo más sorprendente es que esta estimación se hizo por primera vez en 1997. Los microorganismos son también buenos chicos.

### **¿Qué tipo de "acuerdos" se deberían firmar con los microorganismos para mejorar la relación?**

Una de las primeras cosas que se deben aclarar es que cualquiera que les declare la guerra a los microbios va a perder. Simple y llanamente no hay forma de ganar. Los microbios son tantos, tan diversos, tienen tal número de poblaciones y se multiplican tan rápido que cualquier mecanismo que inventemos para tratar de controlarlos o reducirlos a nuestra voluntad, no va a funcionar. Lo que tenemos que hacer es aprender a llevarnos bien con los microorganismos y entender su biología, ecología y evolución. En cierto modo, es algo similar a lo que pasa con dos países en guerra, pues en un sentido profundo ambos pierden. No estoy sugiriendo que se deba ignorar el hecho de que los microorganismos a veces matan gente. Pero lo que tenemos que hacer es entender cómo funciona el proceso y entender las presiones ecológicas y evolutivas sobre los microorganismos, con el fin de llegar a un acuerdo de distensión.

### **Usted se ha referido a la inmunidad natural de los seres humanos ante las bacterias patógenas. ¿Qué pasó con esa inmunidad?, ¿qué ha cambiado?**

Esa es otra interesante cuestión. Los seres humanos tienen diversidad en su ADN, lo cual significa, poco más o menos, que ciertas personas son susceptibles a determinadas infecciones y parásitos, pero otras no. La diversidad de la humanidad es tal, que cualquier pandemia que haya aniquilado a cientos de millones de personas, dejó sobrevivientes que eran en parte o totalmente resistentes a esa enfermedad. Sin embargo, hay una inmunidad innata y una inmunidad adquirida. La inmunidad adquirida se desarrolla cuando una persona es expuesta a enfermedades y su sistema inmunitario reconoce tales enfermedades como cuerpos extraños y crea mecanismos de defensa. Es un sistema cambiante, extraordinariamente complejo y bellamente afinado que evolucionó con los vertebrados.

Uno de los problemas que tenemos actualmente es que no somos lo suficientemente sucios. Se podría decir que por criarnos en entornos demasiado limpios, el sistema inmunológico está buscando constantemente estímulos para actuar. Es decir, no ha tenido el ejercicio necesario para desarrollar las respuestas inmunes que debe desarrollar y por tanto crea en su lugar respuestas inadecuadas. El resultado son las alergias, el asma y otras enfermedades. El sistema inmune que está actuando ante estímulos verdaderos, no tiene por qué hacer eso. Podría ser que problemas como la hipersensibilidad al maní y la sensibilidad a los mariscos, al níquel, la leche y otras cosas, se deban a que nuestros sistemas inmunitarios no se formaron lo suficiente ni en el momento indicado. Así que cuando los bebés se estén llevando lombrices o tierra a la boca, probablemente debamos dejarles.

### **Esto nos pone ante una interesante paradoja. En algunos lugares, hay un exce-**

**sivo afán de limpieza y en otros lugares, las personas están expuestas a enfermedades infecciosas. ¿De qué manera reducir las infecciones?**

Tenemos que encontrar un equilibrio entre la esterilidad extrema y lo que podemos aprender sobre la transmisión de la enfermedad, para prevenir la transmisión de fuentes evidentes. Una de las formas de analizar estas cuestiones es considerando la diferencia entre los países desarrollados y el mundo menos desarrollado. Es cierto que el cólera, la disentería, la fiebre tifoidea, la diarrea y la criptosporidiosis pueden diezmar a esos pueblos, pero principalmente por la mala calidad del agua. De hecho, esto es algo que vamos a tener que abordar pronto, porque con el cambio climático, el aumento de la población y la explotación de las aguas subterráneas, las fuentes de agua limpia están disminuyendo, probablemente por debajo de lo sostenible para los seres humanos.

**Suponiendo que los microbios piensan, ¿qué piensa usted que los microorganismos pensarán de nosotros?**

Indudablemente, los seres humanos han creado nuevos nichos para que los microorganismos los colonicen. Hay 6.500 millones de personas en el planeta trabajando para una enorme población de microorganismos asociados a los humanos. La manipulación humana del medio ambiente crea condiciones ideales para ciertos microorganismos y, por oposición, reduce la concentración de otros. Por ejemplo, existe una gran diferencia entre la composición de las comunidades microbianas de las tierras agrícolas y de las tierras forestales adyacentes. Le hemos hecho tantas cosas al planeta que hemos modificado la forma de trabajar de los microorganismos. Una de ellas, la fijación industrial del nitrógeno, conocida como el proceso de Haber, que toma el nitrógeno atmosférico y produce fertilizantes. Los seres humanos contribuimos

actualmente con una gran cantidad de nitrógeno fijado en forma de nitratos y me imagino que, como resultado de intervenciones de ese tipo en los ecosistemas, se desplazan a las bacterias encargadas de hacer ese trabajo.

Esto podría tener un efecto en cadena. Es difícil saber lo que las bacterias estarán pensando acerca de lo que está ocurriendo. Yo prefiero pensar mejor en términos de evolución. ¿Qué nuevas oportunidades evolutivas les ofrecen las intervenciones humanas en la Tierra a las bacterias? Estamos dándoles nuevas oportunidades a manos llenas, por cuanto estamos creando miles, si no cientos de miles, de nuevos productos químicos que no se habían visto en nuestro planeta. Dondequiera que hayamos hecho esto, veremos que hay bacterias que eventualmente encontraron una manera de utilizar esos productos químicos. Hemos creado ambientes ricos en nutrientes de toda clase, simplemente al lavar nuestros carros, al echar detergentes en los fregaderos, al derramar aceites o al producir montañas de plásticos y basura. Esos son nuevos nichos para las bacterias.

**Usted trabaja en los mecanismos que las bacterias usan para compartir la resistencia a los antibióticos, ¿puede convertir esa ciencia inentendible en algo entendible para nosotros?, ¿cómo funciona realmente?**

Empecemos por trazar las diferencias entre cómo nos reproducimos los seres humanos y cómo se reproducen las bacterias y la forma en que los genes se mueven entre los dos. En la especie humana, usted obtiene todos los genes de su madre y de su padre. No importa los genes que ellos tengan, usted toma la mitad de su madre y la otra mitad de su padre. Eso se denomina herencia vertical. Las bacterias son diferentes. Para empezar, cuando una bacteria se divide, se divide en dos células idénticas, exactamente iguales. Estas dos células pueden hacer algo

más, pueden tomar genes del medio ambiente. Pueden capturar fragmentos de ADN de los miembros de su propia especie, de los miembros de especies diferentes, del ADN de una planta, del ADN de un animal o del ADN de un virus. Toman estos pedazos de ADN y los integran a sus cromosomas, dentro de su propio ADN. Y si el ADN tomado de otras especies les reporta alguna ventaja, entonces las bacterias hacen bien. Les ayuda a hacer algo que no podían hacer antes.

**¿De dónde viene la resistencia? Viene de alguna parte del medio ambiente, de alguna parte del vasto e hiperdiverso océano de las bacterias y de sus genes capaces de realizar todas estas cosas raras. Si hay mil millones de bacterias en un gramo de tierra, entonces hay mil millones de células con genes interesantes.**

Esto no nos ayuda del todo a entender el impacto verdadero de esta capacidad bacteriana. Por eso tenemos que recordar la magnitud del mundo bacteriano. En cada cucharadita de tierra hay mil millones de bacterias de diez mil especies distintas, todas ellas intercambiando ADN. Así que hay un fluido intercambio. Cada una de esas mil millones de bacterias probablemente es diferente en cierto modo. Imagine que una de esas células

tiene un gen que le permite sobrevivir al tolueno, al xileno o a algún producto químico tóxico. Todas las otras bacterias mueren, pero esa bacteria en particular sobrevive y repuebla ese gramo de tierra. En otra parte de ese suelo algo similar está sucediendo. En otras palabras, los agentes de destrucción arrojados al ambiente ayudan a 'seleccionar' a las bacterias capaces de sobrevivir. Así aparece la resistencia a los antibióticos.

En algún lugar hay un gen en una bacteria capaz de degradar un antibiótico, o expulsarlo fuera de la célula, o dividirlo en dos, o generar una membrana celular que impide su absorción. Todos estos mecanismos podrían generar resistencia a un antibiótico. De ahí que nosotros usamos un antibiótico, mas sucede que el patógeno ha adquirido ese gen en particular, entonces se convierte en un patógeno resistente y sigue infectando a ese pobre enfermo sin que el antibiótico haga ningún efecto. No puede eliminar al patógeno en lo absoluto. Ahora, imagine que existe una cantidad enorme de ese patógeno en particular, y digamos que esta historia acontece en un hospital, donde hay muchos enfermos y mucha gente yendo de un enfermo a otro. Las bacterias se esparcen. Es altamente probable que los genes resistentes se diseminen alrededor entre gente diferente. Puede que no causen enfermedad. La gente no necesariamente se enferma, pero acarrea los genes a donde quiera que vaya. Ahora imagine que el gen está ahí, en el hospital, y que tiene una muy elevada frecuencia, porque hay una gran cantidad de esas bacterias en particular. Es decir, ahora es capaz de transmitir el mismo gen a bacterias no relacionadas, nuevos patógenos. Por tanto, la resistencia a los antibióticos se transmite, por ejemplo, de *Pseudomonas* a *Estafilococos dorados*, luego a *Acinetobácteres*, después a otra especie y así sucesivamente. En resumidas cuentas, hemos conseguido un buen número de cepas resistentes en emergencia de un hospital.

¿De dónde viene la resistencia? Viene de alguna parte del medio ambiente, de alguna parte del vasto e hiperdiverso océano de las bacterias y de sus genes capaces de realizar todas estas cosas raras. Si hay mil millones de bacterias en un gramo de tierra, entonces hay mil millones de células con genes interesantes. Tome diez toneladas de tierra. ¿Cuántos genes están ahí? Tome toda la tierra del planeta. ¿Cuántos genes están ahí? Incontables miles de millones de genes diferentes haciendo cosas diferentes. Por lo tanto, es casi seguro que cada vez que inventamos algo para matar a una bacteria, ya existe en algún lugar una bacteria que puede hacer algo al respecto. Y en realidad lo que estamos haciendo al utilizar un antibiótico o un desinfectante es activar la selección de situaciones insólitas, de suerte que ahora tenemos organismos que son resistentes a cinco, seis o diez antibióticos a la vez. La resistencia a cada uno de ellos fue adquirida de genes diferentes, de lugares diferentes.

### **¿Será posible en el futuro derrotar la resistencia a los antibióticos para siempre?**

Hay dos cosas que podemos hacer. En primer lugar, debemos tomar consciencia de que todo antibiótico o desinfectante tiene una vida útil determinada. Sólo funcionará por un tiempo. Poco a poco, más y más organismos se volverán resistentes a él y por último, eventualmente, dejará de funcionar. Entonces, tenemos que aprender a usar estos bienes con sumo cuidado. Tenemos que pensar cómo usarlos, para lograr que la aparición de resistencia se minimice. Para hacer eso, tenemos que entender cómo se genera la resistencia. ¿De dónde vienen los genes y para dónde van? ¿Cómo estamos usando los antibióticos? ¿Por cuánto tiempo los estamos usando? ¿En qué contexto? ¿Y para qué enfermedad? Y la prioridad máxima es preservar lo que tenemos, mientras descubrimos nuevos agentes, para también preservarlos. Debemos alargar este periodo al

máximo y pasar cuidadosamente de un compuesto a otro, mientras ganamos tiempo para la ardua tarea de descubrir nuevos compuestos antes de que los anteriores se hayan agotado.

La otra cosa que podríamos hacer es pensar en controlar a las bacterias mediante el uso de otros organismos que evolucionan más rápido que las bacterias. Usar virus que eliminan bacterias sería una forma. Los virus bacterianos tienen un ritmo de evolución más rápido que las bacterias, por lo tanto se podría usar lo que se conoce como terapia de fagos.

También podemos sencillamente admitir que siempre habrá tragedias, que la gente se va a morir de enfermedades infecciosas y que en cierto sentido no hay nada que podamos hacer al respecto.

### **Parece difícil para la gente ver para siempre la elección de un antibiótico como la opción, pues están gastándose nuevas opciones. ¿Qué sucede con la búsqueda de nuevos antibióticos? ¿Es aconsejable tener esta opción como la prioridad principal?**

Yo, en cambio, diría que el uso de antibióticos debería ser el último recurso. Hay dos puntos importantes que señalar aquí. Uno es que estamos usando los antibióticos de manera frívola. Los usamos para enfermedades que no son bacterianas en lo absoluto, los usamos con los animales domésticos y las plantas, los usamos para rociar nuestros árboles de manzana y controlar las enfermedades bacterianas. Esto supone un desastre inminente. Tomemos, por ejemplo, el uso de antibióticos en la acuicultura, donde se crían camarones o pescado, una cosa es alimentar a un pez determinado con antibióticos para promover su crecimiento y otra completamente distinta es arrojar imprudentemente antibióticos en el mar. Vamos a tener resistencia inmediatamente, es inevitable. El uso adecuado de los antibióticos es esencial.

El otro punto que me gustaría resaltar es de orden social. La resistencia a los antibióticos es un problema a escala global. Será uno de los mayores obstáculos para la medicina y el control de enfermedades, en los próximos 20 años. Así que cada uno tiene una responsabilidad al respecto. Sin embargo, ¿quién va a renunciar a usar un antibiótico por la lejana posibilidad de que la resistencia que se pueda desarrollar a nivel individual agrave el problema a nivel global? Probablemente, usted elegiría usarlo. Hacer esta distinción entre el bien privado y el bien público es una cuestión esencial.

**¿Puede inspirarnos? ¿Cómo desarrollar esta conciencia pública y la visión pública? ¿Es el quorum-sensing (detección de quórum) una buena metáfora para eso?, ¿podría transformarse en una metáfora?**

La detección de quórum es la expresión para hablar de la comunicación bacteriana. Siempre se creyó que las bacterias eran células aisladas que no se ocupaban más que de sí mismas y que se podía conocer todo sobre bacterias estudiando a una sola célula. Esto sería como intentar entender todo acerca de las sociedades humanas estudiando las acciones de una sola persona. La gente cree que las bacterias no se comunican entre unas y otras, pero sucede que sí. Las bacterias producen pequeñas señales moleculares que les dicen a otras bacterias: "Hola, estamos aquí. Pertenezco al mismo grupo que tú". Pero ya que se pueden mezclar entre diversos tipos, ellas saben que bacterias de otros tipos están ahí. Esto permite un cierto grado de cohesión entre las células bacterianas y un cierto nivel de cooperación.

La comunicación puede ser usada también por el antagonista. Pero lo frecuente es que se use para coordinar las actividades de individuos que pertenecen a una misma especie o coordinar a grupos de especies en cosas tales como las biopelículas, que son comunidades complejas de diferentes tipos de

microorganismos, por ejemplo, el limo de las rocas. La mayoría entiende el término biopelícula como placa en los dientes. Ciertamente, la materia difusa en los dientes son biopelículas formadas por un número inmenso de organismos interactuando de formas particulares. Cerca de 300 diferentes especies de microorganismos, habitantes de la boca, construyen la bio-película entre unos y otros, unidos entre sí de distintas maneras, siempre comunicándose. De modo que si me preguntaran qué podemos aprender de las bacterias para construir los conceptos de bien público y bien privado, al mismo tiempo, la respuesta es la comunicación. Es decir, de lo que se trata es de educar a la gente y de dialogar e intercambiar puntos de vista sobre estos asuntos. La comunicación es parte de la solución.

**Si usted fuera un artista y observara el mundo de los microbios, ¿qué vería? ¿Está el mundo microbiano más allá de lo utilitario?**

Los microbios microscópicamente son organismos hermosos. El problema es que no podemos verlos, por lo que no podemos apreciar su belleza. Si dispone de un microscopio o puede acceder a un microscopio electrónico de exploración, usted verá escenas fantásticas, por ejemplo, la asombrosa ameba azul, gigante y las fascinantes diatomeas.

Antes de que se inventara la televisión, la gente solía hacer un montón de cosas inusitadas para socializar. Una de ellas era coleccionar diatomeas. En lo esencial, las diatomeas son plantas marinas unicelulares que tienen estructuras altamente complejas y hermosas, semejantes a joyas de silicio. En la época victoriana, la gente coleccionaba diatomeas como si hubieran sido flores microscópicas y las disponía primorosamente en portaobjetos. Se visitaban unos a otros para comparar su belleza. Los portaobjetos se parecen a los vitrales de las catedrales barrocas. En las imá-



genes microscópicas hay millones de hermosas y diminutas estructuras celulares. Es triste que en estos tiempos la gente use las diatomeas principalmente como filtros de tierra en las piscinas y como arena para gatos. De cualquier forma, cada vez que vacíe la bandeja higiénica del gato recuerde que allí hay miles y millones de joyas microscópicas, diminutas estructuras celulares de diatomeas muertas tan bellas como cualquier vitral.

**Aunque no podamos ver esa belleza, ¿cree que se pueda aprender a sentir esa belleza?**

Es una idea interesante, y a mí me gustaría remarcar que podemos ver hermosos microorganismos todo el tiempo, sólo que no lo sabemos, por ejemplo, los líquenes, una muestra de cooperación entre un hongo y una cianobacteria o alga verde fotosintética, dos microorganismos cooperando para producir un organismo. Vemos líquenes por todas partes. Cuando camina sobre una roca, en realidad está caminando sobre una superficie viva de microorganismos. Aquí, en la Universidad de Macquarie, en Sidney, estamos sobre la piedra arenisca de Hawkesbury. A menos que usted desprenda físicamente un trozo de piedra arenisca, no se ve realmente la roca, lo que se ve es una capa de líquenes, inclusive la superficie del suelo se mantiene unida por tapetes microbianos. A la mayoría de la gente no le gusta el limo, pero yo creo que hay una cierta belleza en los zarcillos verdes de las cianobacterias en los arroyos y la gente ha fotografiado y dibujado los cuerpos fructíferos de hongos y setas durante cientos de años, si no miles.

**¿Tal vez este es el momento en que científicos y artistas deben colaborar para arrojar más luz sobre el mundo microbiano?**

¡Bueno, yo nunca he creído que haya diferencia entre el arte y la ciencia!



Fot. Eduardo Carrasco, Proyecto FotoResistencia.

**CAPÍTULO 2**

**USO DE ANTIBIÓTICOS Y  
RESISTENCIA BACTERIANA**



## EL PROBLEMA

La resistencia bacteriana a los antibióticos (RBA) es un problema de salud global que ocurre tanto en países de bajos y medianos ingresos, como en países de altos ingresos, tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario, con fuertes impactos en términos de morbilidad, mortalidad y costos.

La OMS trabaja a nivel local, nacional e internacional para generar la capacidad, las orientaciones técnicas y el compromiso político necesarios para hacer frente a la amenaza que supone la resistencia a los antibióticos<sup>1</sup>.

A finales de la década de los noventa y en 2000 la OMS convocó una serie de reuniones y grupos de expertos para que abordaran el tema del crecimiento de la resistencia a los antibióticos. Esta labor culminó en 2001 con la publicación de estrategias de salud pública, orientaciones técnicas y recomendaciones prioritarias sobre la aplicación de la Estrategia Mundial OMS para la Contención de la Resistencia a los Antibióticos<sup>2</sup>.

Han transcurrido más de diez años desde que se publicó la Estrategia Mundial OMS para la Contención de la Resistencia a los Antibióticos. Sin embargo el incremento de diferentes especies de bacterias patógenas resistentes a los antibióticos es un problema de salud pública que no cesa de aumentar en forma alarmante en todo el mundo. Así tenemos las "superbacterias" como *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* con NDM-1 (Nueva Delhi metalo- $\beta$ -lactamasa-1) para las que no existe tratamiento efectivo. El problema es tan grave que la resistencia a los antibióticos pone en peligro los avances conseguidos en el dominio de las enfermedades infecciosas o incluso podría provocar una regresión de los logros alcanzados.

Para el Día Mundial de la Salud 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó una campaña mundial destinada a proteger estos medicamentos para las futuras generaciones. La OMS hizo un llamado a los gobiernos, los profesionales de la salud, la industria, la sociedad civil y los pacientes para que actúen de manera urgente y coordinada a fin de atenuar la propagación de la resistencia, limitar sus repercusiones actuales y preservar los adelantos médicos para las generaciones futuras. Para enmarcar las estrategias y planes de acción sobre este tema, lanzó una política que comprende seis puntos<sup>3</sup>.

- Desarrollar planes nacionales, integrales y financiados, con responsabilidad y participación de la sociedad civil.
- Fortalecer la vigilancia y la capacidad de laboratorio.
- Asegurar el acceso continuo a los medicamentos esenciales, con garantía de calidad.
- Regular y promover el uso racional de los medicamentos, incluyendo el uso en la producción animal.
- Fortalecer la prevención y el control de las infecciones.
- Propiciar la innovación, la investigación y el desarrollo de nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento.

## LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS (RBA): UN PROBLEMA MULTICAUSAL Y COMPLEJO

La RBA es uno de los problemas de salud pública más preocupantes en el mundo. En América Latina, tal como en países depauperados de otras regiones, ha llegado a convertirse en una gran amenaza. Sin duda, el mal uso y el abuso de antibióticos son la causa directa, pero es muy importante reconocer a la RBA como un problema multicausal de enorme complejidad.

La alta prevalencia de enfermedades infecciosas, el incremento de la pobreza, el alto costo de los medicamentos, las tarifas de los servicios, la ausencia de controles de calidad, la venta libre de medicamentos en las tiendas y farmacias y la presión de la publicidad en los medios de comunicación son factores que han contribuido al mal uso y

abuso de los antibióticos y consecuentemente al incremento de la resistencia a los antibióticos.

El sector agropecuario, así como la industria farmacéutica tienen una considerable responsabilidad en el incremento del consumo de antibióticos, ésta última por sus actividades no éticas de promoción de medicamentos. La RBA es un problema comunitario y hospitalario que se amplifica con la frecuencia y la rapidez de los viajes intra e internacionales. Con la llamada "exportación" de organismos resistentes, surge la globalización de la resistencia a los antibióticos, dada la habilidad de las bacterias resistentes para diseminarse extensivamente a través de poblaciones humanas, animales, vegetales y otros elementos del medio ambiente, sin respetar límites geográficos ni políticos.

### La magnitud del problema a nivel mundial

"La era dorada de los antibióticos terminó hace muchos años. Hoy en todo el mundo el incremento de la resistencia bacteriana está comprometiendo los tratamientos de las enfermedades más comunes"<sup>4</sup>. En los países de bajos y medios ingresos el 70% de las infecciones neonatales adquiridas en el hospital no pueden ser tratadas con éxito usando las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>4</sup>. En un estudio en 2009, se informó que casi la mitad de los pacientes de un centro hospitalario de Uganda (28 de 62) no respondieron a los antibióticos disponibles a causa de la resistencia bacteriana (86% de recién nacidos)<sup>5</sup>.

En Inglaterra y Gales, el número de defunciones ocasionadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM) pasó de menos de 50 en 1993 a más de 1.600 en el año 2006<sup>6</sup>. En el sudeste asiático, se calcula

que un niño pierde la vida cada dos minutos por la acción de bacterias resistentes<sup>7</sup>. Pero el problema se vuelve mucho más grave aún, debido a la emergencia de nuevos mecanismos de resistencia bacteriana, haciendo que éstas sean prácticamente inmunes a la acción antibiótica. Las bacterias portadoras de NDM-1 (metalo-betalactamasa de Nueva Delhi) fueron reportadas entre el 2007 y el 2009. Estas NDM-1 confieren una alta resistencia a la mayoría de antibióticos incluidos los carbapenémicos, lo que limita grandemente las posibilidades de tratamientos exitosos a pacientes con bacterias multiresistentes principalmente entre *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*<sup>8</sup>.

## La magnitud del problema en Ecuador y América Latina

En los países latinoamericanos el problema de la resistencia bacteriana está incrementándose aceleradamente. En las últimas dos décadas la expansión y prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) ha aumentado de forma importante, convirtiéndose en uno de los patógenos nosocomiales de mayor trascendencia, y en los últimos años se han detectado cepas de SARM provenientes de la comunidad con características epidemiológicas y genéticas diferentes.

En lo referente a las enfermedades reemergentes, a pesar de las variaciones, mantienen una tendencia progresiva, sobre todo en naciones o estratos sociales depauperados. En el año 2009 a nivel mundial se produjeron 5.8 millones de casos notificados de tuberculosis con 1.7 millones de muertes que representaron una tasa de 20 muertes por 100.000 habitantes, de estos casos notificados, se estimó que 250.000 pacientes tenían tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR) siendo solamente el 12% diagnosticados y notificados como TB-MDR<sup>9</sup>.

En el año 2008 fueron reportados 963 casos de tuberculosis extremadamente drogoresistente (TB-XDR) en 33 países que contrasta con los 772 casos de 28 países en el año 2007. Muchos casos de TB-XDR se cree que no son diagnosticados debido a que los laboratorios no tienen la capacidad para determinar la resistencia a las drogas de segunda línea<sup>10</sup>.

En la región de las Américas para el año 2011 se notificaron 3.474 casos nuevos de Tb MDR<sup>11</sup>. En este mismo año 11 países reportaron al menos 1 caso de TB-XDR<sup>12</sup>.

En Ecuador los casos notificados de tuberculosis MDR para el año 2010 fueron de 176 casos, para el año 2011 esta cifra ascendió a 354 casos<sup>13</sup>.

## Resistencia bacteriana en el Ecuador

Los últimos datos de Ecuador, disponibles del año 2008, reportan que a nivel comunitario la resistencia de *Shigella* spp a tetraciclina fue del 96% y a ampicilina 93%, *Salmonella* spp fue resistente a tetraciclina en un 30%. *Escherichia coli* resistente a ampicilina y tetraciclina en un 71%, *Staphylococcus aureus* resistente a eritromicina en un 30% y oxacilina en un 25%. A nivel hospitalario *Escherichia coli* presentó hasta un 77% de resistencia a ampicilina, *Klebsiella pneumoniae* era resistente en un 65% a cefotaxima, *Enterobacter* presentó un 67% de resistencias a ampicilina sulbactam. *Staphylococcus aureus* fue resistente en un 41% a oxacilina. *Acinetobacter baumannii* resistente a trimetoprima más sulfametoxazol en un 68% y a ciprofloxacina en un 64%. *Pseudomonas aeruginosa* fue resistente a gentamicina en un 55% y a ciprofloxacina en un 54%<sup>14</sup>.

Nuestro principal desafío es crear un ambiente de alerta, conciencia y compromiso de profesionales, autoridades, académicos y comunidad para contribuir con una acción re-

gional, nacional y local exitosa. Enfrentar este desafío pasa por construir progresivamente una red de trabajo sostenible, participativa y comprometida que planifique y ejecute acciones a corto y largo plazo, que sean relevantes y efectivas para la vida de las personas.

## Causas de la resistencia bacteriana

- Uso inapropiado de los antibióticos en medicina humana y animal, en la agricultura y productos para el hogar, en prescripciones erradas para infecciones no bacterianas, adición y uso de antibióticos como estimulante del crecimiento de animales domésticos o incluso en los productos de limpieza que han ayudado a crear un reservorio de bacterias resistentes a los antibióticos<sup>16</sup>.
- Las asociaciones farmacológicas erradas han perpetuado microorganismos resistentes a los medicamentos<sup>16</sup>.
- Insuficiente compromiso nacional con una respuesta integral y coordinada al problema. Inexistencia o debilidad en los sistemas de vigilancia públicos e incapacidad de los sistemas para velar por el suministro ininterrumpido de medicamentos<sup>17</sup>.
- Escaso conocimiento y participación de la población y presión ejercida por publicidad de industrias farmacéuticas con intereses propios<sup>17</sup>.
- Escasez de medios de diagnóstico para que el profesional de la salud pueda tomar

mejores decisiones a la hora de recetar un antibiótico<sup>17</sup>.

- Deficiencias en investigación y desarrollo de nuevos antibióticos<sup>17</sup>.

Los antibióticos son la tercera clase de medicamentos más vendidos a nivel mundial, con un mercado anual entre \$7 millones y \$22 mil millones de dólares. Las estimaciones actuales sugieren que de este gasto alrededor de \$4 mil millones a \$5 mil millones son resultado del pago extra que generan las bacterias resistentes a los antibióticos. Aunque el problema de la resistencia sigue aumentando, las compañías farmacéuticas han hecho pocos progresos en el desarrollo de nuevos fármacos bactericidas<sup>16</sup>.

"... Nos equivocamos, debemos reconocerlo y disculparnos. Los médicos tuvimos en las manos el maravilloso don de los antimicrobianos, pero lo estamos destruyendo a través de su uso inadecuado..."

Norman Simmons  
Conferencia Europea sobre  
Resistencia Bacteriana (1988)<sup>15</sup>

## Mecanismos generales de la resistencia bacteriana

- Perfeccionamiento en los factores de transmisión de la resistencia, es decir, la mejor eficiencia con la que los genes de resistencia se intercambian entre bacterias, hecho asociado con la mayor supervivencia de pacientes con enfermedades infecciosas crónicas, mayor número de personas inmunodeprimidas, higiene hospitalaria deficiente, viajes internacionales<sup>16</sup>.
- La hipótesis de depósito sugiere que las bacterias resistentes a los antibióticos han evolucionado a causa de las presiones selectivas aplicadas por los antibióticos. Esto quiere decir que tras un tratamiento antibiótico existe una disminución en la población de bacterias susceptibles, pero las

resistentes naturalmente comienzan a multiplicarse, y crear un depósito de bacterias resistentes a los antibióticos<sup>16</sup>.

## ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS DIRECTOS DE LA RESISTENCIA BACTERIANA?

Lamentablemente, hoy es tiempo de abrir los ojos a una realidad que amenaza con eliminar los avances de la medicina moderna:

- La RBA mata, cuando las infecciones por bacterias resistentes no responden a los tratamientos habituales, prolonga la duración de la enfermedad y aumenta el riesgo de muerte<sup>17</sup>.
- Pone en peligro el control de las enfermedades infecciosas propiciando la propagación de los microorganismos resistentes a otras personas (amigos, vecinos, familiares) en un círculo vicioso<sup>17</sup>.
- Podría arrastrar a la humanidad a la época anterior al descubrimiento de los antibióticos (era pre-antibiótica), haciendo que muchas enfermedades infecciosas actualmente controlables y fácilmente curables se vuelvan intratables, como la gonorrea, la neumonía, amigdalitis e infecciones de las vías urinarias, entre otras<sup>17</sup>.
- Encarece la asistencia médica, pues las infecciones dejan de responder a los antibióticos de primera línea, siendo necesario recurrir a productos más caros e incluso a algunos que aún no están disponi-

bles en nuestro país. De esta forma los costos hospitalarios y la carga económica sobre las familias y la sociedad se ven notoriamente afectados<sup>17</sup>.

- Pone en riesgo los logros de la asistencia sanitaria, en virtud de que los antibióticos son herramientas terapéuticas altamente útiles en los trasplantes de órganos, cirugías de alto riesgo, y como coadyuvante en el tratamiento de diversos tipos de cáncer. La RBA hace peligrar los adelantos conseguidos<sup>17</sup>.
- Afecta a la seguridad sanitaria, perjudica el comercio y las economías pues el aumento del comercio y los viajes internacionales entre países permite que las bacterias resistentes se propaguen rápidamente a países y continentes lejanos<sup>17</sup>.

## ¿Podríamos decir que la resistencia bacteriana es un fenómeno relativamente nuevo, propio de la era antibiótica?

La capacidad de los microorganismos de evolucionar rápidamente a la resistencia a cada nuevo agente no es tan sorprendente. La mayoría de los antibióticos son las principales armas en las guerras que los microorganismos han librado unos contra otros por más de mil millones de años. Los microorganismos han tenido 3,5 billones de años para adaptarse a las condiciones ambientales del planeta tierra. Nos superan en número por  $10^{22}$ . Pesa más que los humanos por un factor de  $10^8$ . Se reproducen 500.000 veces cuando nosotros lo hacemos una vez<sup>18</sup>.

**“La guerra contra las enfermedades infecciosas ha sido ganada. Es tiempo de cerrar el libro sobre enfermedades infecciosas”**

Dr. William H. Stewart ante el descubrimiento de los antibióticos (1967)<sup>15</sup>

La resistencia no es un fenómeno nuevo. En un principio se reconoció como una curiosidad científica y luego como una amenaza a la eficacia del tratamiento. Sin embargo, el desarrollo de nuevas familias de antibióticos en las décadas de 1950 y 1960 y las modificaciones de esas moléculas en 1970 y 1980 creó una falsa sensación de seguridad y la creencia de que siempre podríamos adelantarnos a los agentes patógenos. Al comenzar el nuevo siglo, esa complacencia nos está costando muy cara. La generación de nuevos antibióticos se está estancando y son pocos los incentivos para elaborar otros nuevos que permitan combatir el problema mundial de la resistencia<sup>2</sup>.

Análisis genéticos de las vías metabólicas microbianas, indican que los microorganismos inventaron los  $\beta$ -lactámicos y las  $\beta$ -lactamasas hace más de 2 billones de años. Los microorganismos tienen una "experiencia" en crear antibióticos y defenderse de ellos por 20 millones de veces más desde que el hombre conoce los antibióticos<sup>18</sup>.

## ¿CÓMO EXPLICAR LA RELACIÓN ENTRE USO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA? ¿CÓMO SURGEN LAS DENOMINADAS BACTERIAS MUTANTES RESISTENTES?

Los antibióticos constituyen un amplio y heterogéneo grupo de medicamentos cuya utilización en medicina humana y veterinaria ha contribuido significativamente a mejorar

**En cualquier población bacteriana existen de forma natural bacterias que no son afectadas por concentraciones que habitualmente inhiben a la mayoría de los microorganismos pertenecientes a esa población, tales bacterias se denominan mutantes resistentes.**

la calidad de vida. Como ocurre con cualquier medicamento, los antibióticos requieren ser utilizados adecuadamente, de acuerdo con las circunstancias y condiciones requeridas para cada paciente, con el fin de obtener el máximo nivel de eficacia con el menor riesgo posible. Sin embargo, los antibióticos plantean el problema adicional de la resistencia<sup>19</sup>.

La resistencia bacteriana surge a través de un proceso de selección adaptativa por la acción del propio agente antimicrobiano.

Al someter a una población bacteriana que contiene mutantes resistentes a la acción de un agente antibacteriano puede producirse un efecto destructivo sobre la subpoblación sensible, mientras que la subpoblación resistente puede continuar su desarrollo, llegando a sustituir a toda la población bacteriana (proceso de selección)<sup>19</sup>.

En condiciones habituales (dosis adecuada, intervalo, tiempo de tratamiento), los procesos de selección no se manifiestan o tienen escasa trascendencia clínica; sin embargo, el abuso en el empleo de los agentes antibióticos y su mala utilización durante años ha originado una fuerte presión selectiva en el mundo microbiano, lo que ha favorecido el incremento de las poblaciones resistentes. La persistencia de las poblaciones resistentes en un proceso infeccioso se asocia con el fracaso terapéutico<sup>19</sup>.

La resistencia a los antibióticos también puede producirse por intercambio del material genético (genes de resistencia) responsable



de la resistencia entre las diferentes poblaciones bacterianas. Obviamente, las bacterias resistentes que hayan adquirido genes de resistencia también pueden seleccionarse durante el tratamiento antimicrobiano<sup>19</sup>.

## ¿POR QUÉ EL USO APROPIADO DE LOS ANTIBIÓTICOS ES UNA PRIORIDAD?

La resistencia a los antibióticos está directamente asociada con su uso. Paradójicamente, la presión selectiva surge de la combinación del uso excesivo que se observa en muchas partes del mundo, especialmente en los casos de infecciones virales, del uso incorrecto por falta de acceso a tratamiento apropiado y de la subutilización debido a la falta de recursos financieros para completar los tratamientos<sup>2</sup>.

Así, la prescripción que el médico extiende al final de la consulta es, en un sentido muy general, el reflejo resumido de sus actitudes y expectativas en relación con el curso de la enfermedad y con el papel que los antibióticos pueden jugar en su tratamiento. En la prescripción se reflejan los antibióticos disponibles, la información que ha sido diseminada e interpretada, así como las condiciones, tiempo, medios diagnósticos, patologías prevalentes en las que se desarrolla la atención médica. Entonces, la prescripción apropiada es un aspecto trascendental en la consulta médica. En la actualidad, en la enorme mayoría de los casos, los antibióticos son utilizados por pacientes ambulatorios que deciden cuándo, cómo y cuánto antibiótico tomar, generalmente ofrecido por familiares, amigos o vecinos<sup>21</sup>.

## ¿Qué buscan los programas de capacitación sobre el uso apropiado de antibióticos?

- Fortalecer la capacitación de los profesionales de la salud que se desempeñan a nivel de la atención primaria para seleccionar, usar y monitorear los antibióticos en las situaciones clínicas que lo requieran, teniendo en consideración la información sobre eficacia, seguridad y costo de los medicamentos así como también el perfil local de sensibilidad de los gérmenes y las condiciones particulares de los pacientes.
- Contribuir para que los profesionales de la salud comprendan y apliquen los conceptos y principios de los medicamentos esenciales y el uso adecuado de los antibióticos en las enfermedades infecciones prevalentes en atención primaria de salud.
- Abordar y resolver los problemas de salud en forma integral, con visión epidemiológica y clínica.
- Utilizar criterios para la elección, aplicación y monitoreo de los antibióticos, aprender a manejar la información crítica sobre medicamentos.
- Abogar por el acceso a los medicamentos como un derecho a la salud y su uso apropiado como un atributo de equidad.
- Contribuir a implementar y monitorear estrategias nacionales y/o regionales de contención de la resistencia bacteriana<sup>22</sup>.

**“El uso racional de medicamentos consiste en asegurar que los pacientes reciban la medicación adecuada para sus necesidades clínicas, en la dosis individual requerida, por un periodo adecuado y al más bajo costo para ellos y su comunidad”<sup>20</sup>.**

Organización Mundial de la Salud (OMS)

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Actividades de la OMS para contener la resistencia a los antibióticos. 2011. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/activities/es/>
2. WHO. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Ed. World Health Organization. 2001. Available at: [www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf)
3. Roses M. La resistencia a los antimicrobianos: un factor de riesgo para las enfermedades infecciosas. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 30 (6), 2011. Última revisión: 18 octubre, 2013. Disponible en: [http://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&ved=0CDoQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fjournal%2Findex.php%3Fgid%3D370%26option%3Dcom\\_docman%26task%3Ddoc\\_download&ei=nWZhUtlFO5Pq8ATUxiG4Bg&usq=AFQjCNGju4KchL\\_geqrtnC3aBYJcEW2aA&sig2=0bPPwTUMN27vUARLEB7tHw&bvm=bv.54176721,d.eWU](http://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&ved=0CDoQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fjournal%2Findex.php%3Fgid%3D370%26option%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download&ei=nWZhUtlFO5Pq8ATUxiG4Bg&usq=AFQjCNGju4KchL_geqrtnC3aBYJcEW2aA&sig2=0bPPwTUMN27vUARLEB7tHw&bvm=bv.54176721,d.eWU)
4. Cars O, La resistencia bacteriana, una amenaza subestimada contra la salud pública, Memorias del Taller-Seminario Internacional Restablecer la salud de los ecosistemas para contener la resistencia bacteriana ReAct Latinoamérica, Cuenca, 2009. Available at: <http://www.archive.org/stream/RestablecerLaSaludDeLosEcosistemasParaContenerLaResistenciaBacteriana#page/n1/mode/2up>
5. Boletín de prensa de ReAct, Ginebra, 22 de mayo de 2009. Versión en inglés Available at: <http://soapimg.icecube.snowfall.se/react/Press%20release%20EPN%20ReAct%20final.pdf>
6. Cit. por, Cars O, et al, Meeting the challenge of the antibiotic resistance, *BMJ* 2008;337:a1438
7. Bhutta et al. ReAct. Action on Antibiotic Resistance. Uppsala University Uppsala, Sweden Abstract. 2007. Available at: [www.reactgroup.org](http://www.reactgroup.org)
8. Kumarasamy, K. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Disease*. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 10, Issue 9, pág 597 - 602, September 2010. Available at: <http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2810%29701432/abstract>
9. World Health Organization. Global tuberculosis control 2010. Suiza. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/20-10/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/20-10/en/index.html)
10. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). Global Report on Surveillance and Response. Suiza, pág. 15. 2010. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf)
11. World Health Organization (WHO). Pan-American Health Organization (PAHO). Indicators of diagnosis, notification and treatment of multidrug-resistant TB, by region or country and year. 2005-2011. Available at: [https://extranet.who.int/sree/Reports-?op=vs&path=/WHO\\_HQ\\_Reports/G2/PROD/EXT/MDRTB\\_Indicators\\_charts](https://extranet.who.int/sree/Reports-?op=vs&path=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/MDRTB_Indicators_charts)
12. Organización Panamericana de la Salud (PAHO). TUBERCULOSIS IN THE AMERICAS. Regional report 2012. Epidemiology, Tcontrol and financing. 2012. Last review: Oct/14/2013. Available at: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=22953+&Itemid=999999&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22953+&Itemid=999999&lang=en)
13. World Health Organization (WHO). Pan-American Health Organization (PAHO). Indicators of diagnosis, notification and treatment of multidrug-resistant TB, by region or country and year. 2005-2011. Available at: [https://extranet.who.int/sree/Reports-?op=vs&path=/WHO\\_HQ\\_Reports/G2/PROD/EXT/MDRTB\\_Indicators\\_charts](https://extranet.who.int/sree/Reports-?op=vs&path=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/MDRTB_Indicators_charts)
14. Red Nacional de Vigilancia de Resistencia Bacteriana Ecuador (REDNARBEC) Reporte de Resistencias Bacterianas para el año 2008. Available at: [www.rednarbec.org](http://www.rednarbec.org)
15. Revista digital SALUD EN TABASCO. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos. Vol. 16, núm. 1, enero-abril, 2010, pp. 859-860. Secretaría de Salud del Estado de Tabasco -Villahermosa, México. Disponible en: [http://saludtab.gob.mx/revista/binari-os/vol\\_16\\_1/859.pdf](http://saludtab.gob.mx/revista/binari-os/vol_16_1/859.pdf)
16. Sean S. Kardar. Antibiotic Resistance: New Approaches to a Historical Problem. American Institute of Biological Sciences. 2005. Available: <http://www.actionbio-science.org/new-frontiers/kardar.html>

17. Resistencia a los antibióticos (RAM). Organización mundial de la salud (OMS). Nota descriptiva de prensa N°194. Marzo de 2012. Última revisión noviembre 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.html>
18. García P. Panorama de la Resistencia Bacteriana: Un problema mundial. Laboratorio de Microbiología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Disponible en: [http://www.sochinf.cl/documentos/micro20-09/1\\_1\\_Garcia\\_Patricia.pdf](http://www.sochinf.cl/documentos/micro20-09/1_1_Garcia_Patricia.pdf)
19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Día europeo del uso prudente de antibióticos: La lucha contra la resistencia bacteriana. Disponible en: [http://www.portal-farma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/puntosfarma/Documents/Informe\\_Antibioticos\\_PF71.pdf](http://www.portal-farma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/puntosfarma/Documents/Informe_Antibioticos_PF71.pdf)
20. Organización mundial de la salud (OMS). Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Ginebra. 2002. Last review: October 18, 2013. Available at: [http://libdoc.who.int/hq/2002-/WHO\\_EDM\\_2002.3\\_sp-a.pdf](http://libdoc.who.int/hq/2002-/WHO_EDM_2002.3_sp-a.pdf)
21. Arnau JM, Laporte JR. Promoción del uso racional de los medicamentos y preparación de guías farmacológicas. La prescripción de medicamentos. Cap 3, pág. 49. Última revisión: 18, oct 2013. Disponible en: <https://www.icf.uab.es/ca/pdf/publicacions/pem/cap3.pdf>
22. Organización panamericana de la salud (OPS), Organización mundial de la salud (OMS), Centro Universitario de Farmacología (CUFAR), Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de la Plata, Argentina. Objetivos del curso de educación a distancia "Enfoque práctico del uso racional de antimicrobianos en la comunidad". 2009. Última revisión: 18 octubre, 2013. Disponible en: <http://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CCsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fcvsp.cucs.udg.mx%2Fdrupal6%2Fdocumentos%2FTRIPTICOvers%25203.pps&ei=D2RhUrfdGYjA9QTM64GICw&usg=AFQjCNFm1uLWxKfCu85twrn5Js6BEoEyxQ&sig2=la7FxcYMOG8uAdUmBlvXBQ>





### CAPÍTULO 3

## CONOCIENDO LOS ANTIBIÓTICOS

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde tiempos remotos el hombre buscó tratar sus enfermedades encontrando en la naturaleza algunos elementos que calmen sus males. Existen registros antiguos que nos permiten comprender la búsqueda de tratamiento para procesos infecciosos, por ejemplo, en el "Hombre de hielo", cuerpo momificado que se encontró en 1991 en Italia, que data de hace 5310 años, se halló en la autopsia huevos de *Trichuris Trichura* en el recto y restos de un hongo, *Piptoporus betulinus* que se usó probablemente para su tratamiento<sup>1</sup>.

Uno de los primeros intentos exitosos para obtener un compuesto que combata las infecciones fue el salvarsán sintetizado por Paul Ehrlich, obtenido en 1900 a partir del arsénico, luego de 606 intentos. El salvarsán (arsénico que salva) se utilizó para el tratamiento de la sífilis, el inconveniente principal fue la aparición de reacciones adversas graves y además la oposición de grupos religiosos que reconocían a esta enfermedad como un castigo de Dios por la inmoralidad.

En 1928 Fleming identificó que cultivos de *S. aureus* (*Estafilococo Aureus*) eran inhibidos por el crecimiento del *Penicillium Natatum*, descubrimiento que tuvo que esperar varios años antes de salir a la luz y reconocerse como el mayor avance científico de los últimos siglos.

Domagk en 1934 determinó el efecto antibiótico de algunos colorantes, dando inicio al estudio de las Sulfamidas, sustancias utilizadas hasta la actualidad en múltiples procesos infecciosos.

En 1940 Florey y Chain lograron obtener un extracto purificado del hongo descrito por Fleming, lo que permitió el tratamiento, a gran escala, de los procesos infecciosos.

Walksman en 1943 descubrió un hongo que destruye el bacilo de Koch, de donde se obtiene la estreptomina el primer aminoglucósido conocido, además este autor dio el nombre de antibióticos a cualquier sustancia producida por hongos o microorganismos, que destruyen o retrasan el crecimiento de otros microorganismos<sup>1</sup>.

# DESCRIPCIÓN DE LAS FAMILIAS DE ANTIBIÓTICOS Y SU ACCIÓN

## Introducción

En la actualidad el uso de antibióticos se ha masificado llegando al exceso, esto trae consecuencias catastróficas en los individuos y en las sociedades, dificulta el manejo de procesos infecciosos que hasta hace pocos años respondían a antibióticos de primera línea, incrementando la mortalidad y los costos sanitarios de un país. Por estos motivos es indispensable mejorar la utilización de estos fármacos, para lo cual las habilidades clínicas deben llevarnos a un diagnóstico temprano, y el tratamiento debe sustentarse en el conocimiento óptimo de las bases farmacológicas, además es indispensable familiarizarnos con los estudios de utilización de medicamentos, conocimientos que sustenten la decisión de prescribir o no una determinada sustancia.

Es necesario aclarar algunos términos: antibiótico es una sustancia producida por un microorganismo (hongos, bacterias) capaz de inhibir el crecimiento de otros, en tanto se conoce como quimioterapéutico a aquella sustancia, obtenida por síntesis química (Sulfas, Quinolonas) y que inhibe el crecimiento de microorganismos. Vale recalcar que se puede denominar a los quimioterapéuticos como antibióticos sintéticos. El término antimicrobiano engloba a los dos anteriores (antibiótico, quimioterapéutico).

## Clasificación

Para clasificación de los antibióticos tomamos en cuenta: mecanismo de acción, estructura química y espectro de acción.

## ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA

### BETALACTÁMICOS

Los betalactámicos actúan sobre las PBP (Penicilin - binding proteins), estas proteínas con actividad enzimática están encargadas del proceso de transpeptidación, paso final para la conformación de la pared bacteriana, la falta de renovación de la pared desencadena un proceso autolítico, debilitando la estructura y volviendo a la bacteria sensible a los cambios osmóticos. Debido a este mecanismo a los betalactámicos se les considera bactericidas. La forma fundamental de resistencia se da mediante la producción de betalactamasas, enzimas capaces de desintegrar el anillo central<sup>2,3</sup>.

## Penicilinas

La clasificación de las penicilinas actualmente se la hace de acuerdo a su espectro de acción:

- **Penicilina G y sus Derivados:** Conocidas como penicilinas naturales son activas contra cepas sensibles de cocos Gram positivos. Desde los primeros años de uso de las penicilinas se generó resistencia por parte del *S. aureus*. Las modificaciones a la estructura básica de la penicilina G para mejorar su tolerancia y aumentar la vida media han dado como resultado los derivados de depósito, incluso formas para administración oral.
- **Penicilinas Antiestafilocócicas (resistentes a penicilinasa):** actúan sobre *S. aureus* productor de penicilinasa, pero su espectro disminuye frente a otras bacterias sensibles a la penicilina G.
- **Aminopenicilinas:** penicilinas cuyo espectro se ha extendido a bacterias Gram negativas, aunque muchas de estas bacterias han desarrollado betalactamasas en los últimos años<sup>1</sup>.
- **Carboxipenicilinas:** su espectro incluye *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Proteus*. Es ineficaz contra *S. aureus*.
- **Ureidopenicilinas:** son activas frente a *Pseudomonas* y *Klebsiellas*.

## Cefalosporinas

Se clasifican de acuerdo a su actividad antimicrobiana en generaciones. Las de primera generación actúan sobre bacterias Gram positivas y moderadamente sobre Gram negativas. Las de segunda generación tienen mayor actividad sobre las bacterias Gram negativas. Las de tercera generación, son más activas contra bacterias productoras de betalactamasas, su espectro incluye las bac-

terias sensibles a las Cefalosporinas de primera y segunda generación. Las de cuarta generación mejoran la actividad de las de tercera<sup>2,3</sup>.

- **Carbapenems:** muestran acción sobre aerobios y anaerobios, Gram positivos y negativos. Son muy resistentes a la hidrólisis por betalactamasas.
- **Monobactámicos:** su espectro se diferencia de otros betalactámicos para asemejarse con los aminoglucósidos. Actúa sobre bacterias Gram negativas, carece de actividad sobre Gram positivos y anaerobios.
- **Inhibidores de Betalactamasas:** No poseen actividad antibacteriana pero incrementan la actividad de otros betalactámicos que sufren inactivación por betalactamasas codificadas por plásmidos. Es un inhibidor "suicida" irreversible de estas enzimas. Habitualmente las combinaciones son: ampicilina más sulbactam, Amoxicilina más Ácido Clavulánico, Piperacilina mas Tazobactam.

## GLUCOPÉPTIDOS

Antibióticos de estructura química compleja, interfieren en la conformación de precursores de la pared bacteriana, actúan sobre bacterias Gram positivas incluyendo cepas SARM (*Estafilococo Aureus* resistente a la meticilina), se ha descrito resistencias en cepas de *Enterococo*, como reacción adversa pueden generar el síndrome del cuello rojo<sup>2,3,4</sup>.

## Bacitracina

Interfiere en el transporte de precursores de la pared bacteriana, actúa sobre ciertos cocos y bacilos Gram positivos. Su uso es exclusivamente por vía tópica.

**CUADRO 1. ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA**

<b>Glucopéptidos</b>	<b>Vancomicina Teicoplanina</b>	
<b>Betalactámicos</b>	<b>Penicilinas</b>	Penicilina G Sódica, Penicilina Benzatínica, Penicilina Clemizol, Penicilina procaínica, Penicilina V (Fenoximetilpenicilina)
	<b>Penicilinas Antiestafilocócicas</b>	Oxacilina, Meticilina, Cloxacilina, Dicloxacilina
	<b>Aminopenicilinas</b>	Ampicilina, Amoxicilina
	<b>Carboxipenicilinas</b>	Carbenilina, Ticarcilina
	<b>Ureidopenicilinas</b>	Mezlocilina, Azlocilina, Piperacilina
	<b>Cefalosporinas</b>	PRIMERA GENERACIÓN: Cefadroxilo, Cefalexina, Cefazolina, Cefadrina, Cefalotina. SEGUNDA GENERACIÓN: Ceforoxima, Cefaclor, Cefoxitina. TERCERA GENERACIÓN: Ceftriaxona, Ceftazidima, Cefotaxima, Cefoperazona. CUARTA GENERACIÓN: Cefepima, Cefpiroma.
	<b>Carbapenems</b>	Imipenem, Meropenem, Ertapenem
	<b>Monobactámicos</b>	Aztreonam
	<b>Inhibidores de Betalactamasas</b>	Ácido clavulánico, Sulbactam, Tazobactam

## ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA MEMBRANA BACTERIANA

### Polimixinas

Actúan como detergentes catiónicos desintegrando la membrana bacteriana, actúan sobre bacterias Gram negativas. Su uso queda restringido a la vía tópica por la toxicidad renal que representa su uso sistémico.

## ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS PROTEICA

### Aminoglucósidos

Se consideran bactericidas, actúan inhibiendo la subunidad ribosomal 30s. La forma principal de resistencia a estos antibióticos es la producción de enzimas inactivadoras, poseen efecto postantibiótico y se prefiere la administración única por día, por vía parenteral,



con lo que se evita la nefrotoxicidad y ototoxicidad, actúan preferentemente sobre bacterias Gram negativas; se utilizan también por vía tópica y la Estreptomina para el tratamiento de la Tb (Tuberculosis)<sup>2,3,4,5</sup>.

## Macrólidos

Los macrólidos inhiben la subunidad ribosomal 50s, se consideran bacteriostáticos, aunque en determinadas condiciones pueden actuar como bactericidas, su espectro de acción incluye especialmente Gram positivos algunos Gram negativos y bacterias intracelulares, son la alternativa cuando se presentan reacciones inmunológicas a las penicilinas. Se metabolizan mediante la CYP3A4, se debe tener en cuenta las posibles interacciones con medicamentos que actúan sobre el aparato cardiovascular, poseen un efecto procinético (Eritromicina)<sup>2,3,4</sup>.

## Tetraciclinas

Inhíben la subunidad ribosomal 50s, se consideran bacteriostáticos, la resistencia es por la salida del antibiótico del medio intracelular a través de bombas de flujo, su espectro incluye bacterias Gram positivas y negativas, algunos anaerobios y bacterias productoras de enfermedades poco comunes, Bruselas, Rickettsias, Borrelias, Clamidas, etc. Están contraindicadas en el embarazo por interferir con la formación normal de huesos y dientes. Se clasifica por generaciones<sup>2,3,4,5</sup>.

La Tigeciclina es un derivado de la Minociclina para uso parenteral, se caracteriza por tener menos resistencia que las tetraciclinas de 1<sup>ra</sup> y 2<sup>da</sup> generación<sup>3</sup>.

## Cloranfenicol

Inhíbe la subunidad ribosomal 50s, se los considera bacteriostáticos, la resistencia se pro-

duce fundamentalmente por enzimas inactivadoras, actúan sobre Gram positivos, Gram negativos y anaerobios, alcanzan buenas concentraciones sobre LCR (líquido cefaloraquídeo), no se consideran de primera elección en casi ningún cuadro infeccioso, por el riesgo de generar anemia aplásica. En los niños pueden generar Síndrome del Niño Gris<sup>2,3,4,5</sup>.

## Lincosamidas

Actúan sobre la Subunidad ribosomal 50s, son bacteriostáticos, su espectro de acción incluye Gram positivos, pocos Gram negativos y anaerobios, la resistencia se produce por los mismos mecanismos bacterianos que los macrólidos, presentan resistencia cruzada con éstos, junto al metronidazol son la alternativa para tratar infecciones por anaerobios. Son capaces de seleccionar Clostridium Difficile, produciendo Colitis Pseudomembranosa<sup>2,3,4,5</sup>.

## Isoxazolidinonas

El Linezolid es su único representante, inhibe la síntesis proteica, se lo considera bacteriostático, se caracteriza por actuar sobre bacterias multiresistentes específicamente: S. Aureus, S. Pneumoniae, Enterococo, siendo la única alternativa frente a estos microorganismos cuando se vuelven resistentes a la vancomicina<sup>2</sup> (cuadro 2).

## ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLÉICOS

### Quinolonas

Estos medicamentos inhiben la enzima ADN girasa (topoisomerasa 2) y además la topoi-

## CUADRO 2. ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS PROTEICA.

<b>Isoxazolidinonas</b>	Linezolid
<b>Aminoglucósidos</b>	Gentamicina, Neomicina, Amikacina, Estreptomina, Kanamicina, Tobramicina.
<b>Macrólidos</b>	Roxitromicina, Eritromicina, Claritromicina 15 Carbonos, Azitromicina 16 Carbonos, Espiramicina, Josamicina.
<b>Tetraciclinas</b>	PRIMERA GENERACIÓN: Tetraciclina, Oxitetraciclinas. SEGUNDA GENERACIÓN: Doxicilina, Minociclina. TERCERA GENERACIÓN: Tigeciclina.
<b>Cloranfenicol</b>	Cloranfenicol, Tianfenicol.
<b>Lincosamidas</b>	Clindamicina, Lincomicina.

## CUADRO 3. ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

<b>Quinolonas</b>	PRIMERA GENERACIÓN: Ácido Nalidixico, Ácido Pipemídico SEGUNDA GENERACIÓN: Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacino, Perfloxacin. TERCERA GENERACIÓN: Levofloxacin, Grepafloxacin. CUARTA GENERACIÓN: Moxifloxacin, trovafloxacin.
-------------------	---

somerasa 4, estas enzimas están encargadas de evitar el enrollamiento excesivo de las cadenas de ADN cuando se separan antes de la transcripción o replicación, se consideran bactericidas. La resistencia proviene de la modificación del sitio de unión de la quinolona a las enzimas, su espectro de acción depende de su estructura química, las de 1<sup>ra</sup> generación se consideran antisépticos urinarios actúan sobre algunos Gram negativos, las de 2<sup>da</sup> generación poseen un espectro más amplio siendo utilizados para infecciones sistémicas, en general son poco activas contra cocos Gram positivos y anaerobios. Las de 3<sup>ra</sup> y 4<sup>ta</sup> generación son más activas contra Gram positivos, se utilizan en infecciones respiratorias. Están contraindicadas en niños ya que inhiben el desarrollo óseo, afectando el cartilago de crecimiento<sup>2,3,4,5</sup>.

## ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN EN LAS VÍAS METABÓLICAS

### Sulfamidas

Compiten con el PABA (ácido para-amino-benzoico) inhibiendo la síntesis de ácido fólico esencial para la supervivencia de las bacterias. Se han desarrollado muchos derivados a partir del núcleo básico. Las bacterias adquieren resistencia al generar vías metabólicas alternas, por lo general se consideran bacteriostáticos, actúan sobre una amplia variedad de bacterias Gram positivas, negativas, hongos y protozoos. La asociación con trimetropin refuerza el efecto antibacteriano. Cuando se utilizan en recién nacidos pueden producir Kernicterus. La clasificación

se realiza de acuerdo a varios criterios, como se puede apreciar en el cuadro No 3<sup>2,3,4,5</sup>.

## PRINCIPIOS PARA EL USO DE ANTIBIÓTICOS

### Tratamiento Empírico vs Tratamiento Específico

Se denomina tratamiento empírico al uso de antibióticos sobre un proceso infeccioso en donde no se conoce el agente causal, en cambio en aquellos procesos en donde se conoce el agente causal o se ha aislado el germen se denomina tratamiento etiológico (específico).

El tratamiento empírico se sustenta en la experiencia que se posee sobre un cuadro clínico, además de datos epidemiológicos y el estado general del paciente. El uso temprano de antibióticos puede mejorar la perspectiva de curación y en muchos casos justifica el uso de este tipo de terapéutica.

El manejo específico, de acuerdo al reconocimiento del agente causal, incrementa la efectividad de los tratamientos en procesos infecciosos en pacientes neutropénicos, inmunodeprimidos, además permite el uso de

antibióticos de un espectro reducido, pero hay que reconocer la limitación para aislar gérmenes en determinados procesos como en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), resulta más conveniente en estos casos conocer la susceptibilidad de los agentes a los antibióticos en el hospital o en la comunidad en donde trabajemos<sup>2,6,7</sup>.

### Profilaxis Antibiótica

La profilaxis antibiótica consiste en la administración de antibióticos para prevenir las infecciones. Se utiliza en determinadas circunstancias en donde se ha demostrado su utilidad, se incluye dentro de esta categoría a las situaciones en donde se ha dado una inoculación de microorganismos pero aún no aparecen signos o síntomas de infección, como en el caso de fracturas expuestas. El uso innecesario de antibióticos puede llevar a la selección de determinadas cepas multi-resistentes causantes de procesos letales. Se puede clasificar a la profilaxis antibiótica en quirúrgica y no quirúrgica<sup>2,6,7</sup>.

### Profilaxis Quirúrgica

Las heridas que se infectan luego de una cirugía se consideran nosocomiales, tienen

CUADRO 3. ANTIBIÓTICOS QUE INTERFIEREN EN LAS VÍAS METABÓLICAS		
Sulfamidas	ABSORBIBLES POR VÍA ORAL	<i>Acción rápida:</i> Sulfisoxazol, Sulfatiazol, Sulfapiridina. <i>Acción intermedia:</i> Sulfametoxazol, Sulfadiacina. <i>Acción prolongada:</i> Sulfadoxina, Sulfamidetoxina.
	NO ABSORBIBLES	Sulfasalacina, SuccinilSulfatiazol, Sulfaguanidina
	DE USO TÓPICO	Sulfadiacina Argéntica, Sulfamilón (Mafenido)

un gran impacto dentro de la mortalidad e incrementan los costos de la atención, varios factores facilitan la aparición de este tipo de infecciones, incluyendo el tipo de cirugía, la duración de la cirugía, la contaminación y las enfermedades concomitantes del paciente. Se deben tener en cuenta algunas precauciones para la profilaxis quirúrgica, la administración del antibiótico se realiza con anticipación por lo general al momento de inducir la anestesia, los procedimientos en los que no se tiene contacto con flora bacteriana por lo general no requiere profilaxis, pero en el caso de la instalación de prótesis el beneficio es considerable, por lo tanto el uso sistemático de antibióticos es una regla. Se prefiere la administración de una monodosis profiláctica y de preferencia se debe prolongar hasta un día después de la cirugía ya que tiempos más prolongados modifican la flora normal. Se debe utilizar antibióticos que cubran un espectro específico de los agentes que comúnmente producen infección en las heridas<sup>2,6,7</sup>.

### **Profilaxis no Quirúrgica**

La profilaxis de este tipo se aplica a pacientes con riesgo de exposición a un agente patógeno o cuando un proceso subyacente (inmunodepresión) predispone a una infección.

Los casos más frecuentes de pacientes expuestos a agentes patógenos, en donde se administran antibióticos profilácticos, son por ejemplo: el uso de penicilina benzatínica para disminuir el riesgo de infección por estreptococo hemolítico del grupo A, la administración de rifampicina para evitar el contagio de meningococo, el uso de isoniazida para prevenir la transmisión del bacilo de Koch.

Los procesos que predisponen a una infección son por ejemplo: personas con prótesis valvulares o con válvulas cardíacas anormales que facilitan la implantación de agentes bacterianos circulantes capaces de generar una endocarditis, pacientes con EPOC son sus-

ceptibles a sufrir procesos infecciosos respiratorios, mujeres con anomalías anatómicas en el tracto urinario suelen ser afectadas por infecciones recidivantes y requieren antibióticos profilácticos, esto suele ser más dramático en pacientes infectados con VIH ya que requieren una serie de antibióticos a largo plazo<sup>6,7,8</sup>.

## **ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS**

### **Vías de Administración**

La mayoría de los antibióticos alcanzan buenas concentraciones cuando se administran tanto por vía oral o parenteral, lo que nos permite adecuar el tratamiento de acuerdo a las necesidades de nuestros pacientes. De preferencia la vía oral se utiliza por su comodidad e independencia en la administración, además presenta menos complicaciones durante su administración. Es necesario reconocer que algunos antibióticos solo se pueden utilizar por vía parenteral como es el caso de la Ceftriaxona. Debemos manejar algunos criterios generales para el uso de fármacos por vía venosa, se prefiere en pacientes críticos con procesos infecciosos graves, como meningitis o sepsis, cuando la vía oral está contraindicada como pacientes con cirugía abdominal, o cuando se presenta náusea y vómito que no permiten la absorción de medicamentos.

Los antibióticos de uso tópico o local poseen indicaciones muy específicas, por lo general su efectividad es muy limitada<sup>3,6,7,8,9</sup>.

### **Factores que modifican las concentraciones séricas**

Un antibiótico debe alcanzar determinadas concentraciones en plasma y además debe acceder a ciertos tejidos para conseguir el

efecto esperado, por este motivo, debemos tener en cuenta algunas consideraciones para utilizar un antibiótico, por ejemplo la capacidad que tienen algunos antibióticos de unirse a proteínas como es el caso de las Sulfas, ya que pueden desplazar a determinadas sustancias como las bilirrubinas de su sitio de unión a la albumina, modificando sus concentraciones plasmáticas.

Algunos procesos pueden modificar el metabolismo de los antibióticos, como la cirrosis hepática o la desnutrición crónica, lo que interfiere con su efectividad. Es necesario reconocer las posibles interacciones que suscita el uso de antibióticos por su capacidad de inducir o inhibir las enzimas hepáticas, como por ejemplo los macrólidos que son inductores enzimáticos, que pueden interferir con la actividad de otros medicamentos.

El riñón es el principal órgano de excreción de la mayoría de los antibióticos, cualquier proceso que afecte su funcionamiento modificará las concentraciones de estos medicamentos que podrían generar incluso reacciones adversas graves. La insuficiencia renal nos lleva a considerar un manejo muy cuidadoso de los antibióticos con reajustes específicos de acuerdo al grado de disfunción y podemos obviar el uso de algunos antibióticos con efecto nefrotóxico.

El parámetro farmacodinámico más significativo de los antimicrobianos se reconoce como concentración inhibitoria mínima (CIM), que es una medida que se hace en medios de cultivo en laboratorio, verificando la dosis más baja de antibiótico a la cual se impide el crecimiento bacteriano después de 18-24H de la incubación, la CIM es útil ya que permite determinar las dosis del fármaco que se debe administrar para alcanzar concentraciones en plasma superiores a la CIM e inhibir el crecimiento bacteriano e impedir la generación de RBA. La CIM puede ser también aplicada a las concentraciones en tejidos, pero, al ser difícil de cuantificar en

estos espacios se maneja la CIM plasmática como un parámetro más útil<sup>2,3,4,5</sup>.

## ASPECTOS FARMACODINÁMICOS

Farmacodinámicamente clasificamos a los antibióticos como bacteriostáticos y como bactericidas. Los bacteriostáticos son aquellos antibióticos que limitan la reproducción de los microorganismos permitiendo la actividad del sistema inmune con lo que se logra controlar la infección, en cambio los antibióticos bactericidas son capaces de producir lisis de los microorganismos. Estas definiciones son limitadas ya que en muchas ocasiones el efecto bacteriostático o bactericida va estar determinado por otros factores como la concentración plasmática que alcanza el antibiótico, el tipo de bacteria, etc<sup>2,3,4,5</sup>.

Los antibióticos bactericidas se pueden dividir en dos grupos, aquellos con un efecto letal dependiente del tiempo y aquellos con un efecto letal dependiente de la concentración, esto es muy importante ya que nos permite reajustar los regímenes posológicos, por ejemplo los aminoglucósidos tienen un efecto letal dependiente de la concentración, por lo tanto es más importante alcanzar concentraciones altas iniciales antes que concentraciones altas y prolongadas en el tiempo, en cambio las penicilinas tienen un efecto letal dependiente del tiempo y por lo tanto requieren que se mantengan concentraciones estables pero prolongadas. En términos prácticos los aminoglucósidos seguirán regímenes de dosis únicas diarias, en cambio las penicilinas requieren varias dosis al día para alcanzar el efecto deseado<sup>2,3</sup>.

Una de las características importantes que debemos reconocer de algunos antibióticos es el efecto postantibiótico (EPA), éstos siguen actuando incluso cuando sus concentraciones plasmáticas han disminuido, los aminoglucó-

sidos y las quinolonas poseen este efecto, lo que nos permite entender el uso de estos medicamentos en regímenes de administración de 1 a 2 dosis por día<sup>2,3</sup>.

## PRINCIPIOS GENERALES DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA Y DEL ENFOQUE DEL PACIENTE. SISTEMÁTICA DE ABORDAJE DEL PACIENTE.

Antes de iniciar un tratamiento antibiótico debemos tomar en cuenta una serie de elementos indispensables, que el médico debe recordar. Iniciar con un buen diagnóstico del proceso infeccioso, que exige la elaboración de una historia clínica detallada y una exploración física minuciosa. Se debe poner énfasis en los siguientes elementos de la historia clínica: edad del paciente, sexo, enfermedades preexistentes, alergias a antibióticos, automedicación o uso previo de antibióticos.

El diagnóstico se apoya además en datos epidemiológicos de la zona. Es necesario conocer la prevalencia de los agentes etiológicos productores de diversas infecciones y además el perfil de susceptibilidad, si estos datos no existen se debe promover la investigación local, ya que nos permitirán un manejo más preciso de los procesos infecciosos.

Establecido un diagnóstico presuntivo, se debe solicitar exámenes complementarios si el cuadro amerita. En procesos infecciosos del tracto urinario se requiere identificar al agente causal y la sensibilidad a los antibióticos, lo contrario se presenta en el manejo de la faringoamigdalitis aguda en donde no se necesita el antibiograma, ya que se conoce la sensibilidad del *Estreptococo* a la penicilina. Las solicitudes innecesarias de exámenes

complementarios llevan a un gasto excesivo y a una demora en el tratamiento que resulta perjudicial para el paciente<sup>6,7,8,9</sup>.

En el caso de no disponer de exámenes complementarios para determinar el agente causal o cuando la urgencia del caso así lo amerita se debe iniciar el tratamiento empírico, basado en conceptos clínicos sólidos que reconozcan los perfiles locales. Se debe considerar que el manejo antibiótico puede modificarse si en el transcurso del tratamiento se obtienen resultados del cultivo y antibiograma o si la evaluación clínica del paciente es desfavorable, debemos reorientar el manejo.

Cuando tenemos un diagnóstico presuntivo o ya se ha definido el agente causal de la enfermedad infecciosa, disponemos más de un antibiótico para el manejo terapéutico. La elección debe hacerse teniendo en cuenta una serie de aspectos que se resumen en el cuadro N°4.

### CUADRO 4. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE UN ANTIBIÓTICO

1. Tomar en cuenta la edad y las diferencias en la composición corporal
2. Considerar los efectos nocivos de los antibióticos sobre el feto.
3. Vía de administración y posología adecuada de acuerdo al paciente.
4. Seleccionar los antibióticos que tengan un menor costo (sin que esto represente una menor efectividad).
5. Utilizar los antibióticos con menos efectos colaterales en las condiciones clínicas del paciente.
6. Usar antibióticos que induzcan menor resistencia.
7. Utilizar varios antibióticos solo si se justifica en procesos infecciosos graves en el manejo empírico.

## TRATAMIENTO ORAL O PARENTERAL, TÓPICO, COMBINADO.

### Tratamiento oral vs parenteral

El tratamiento oral y el parenteral muestran resultados beneficiosos así como perjudiciales. Cada uno se aplica de acuerdo a las necesidades del paciente, pero hay que reconocer que la tendencia actual es la de limitar el uso de la vía parenteral.

La administración parenteral, sobretodo la vía venosa, asegura una alta biodisponibilidad de los antibióticos, un efecto más temprano, no hay efecto de primer paso y además resulta útil en pacientes con absorción oral disminuida o contraindicada. Los inconvenientes de la administración parenteral incluyen un mayor costo, por lo general son más dolorosas, puede haber reacciones adversas en el sitio de la administración, y el paciente está más propenso a procesos infecciosos por contaminación del equipo<sup>10</sup>.

La vía oral resulta beneficiosa ya que representa un menor costo, el paciente es participe de su tratamiento, no requiere la acción de personal médico durante la ingesta y existe menor riesgo de complicaciones por la administración del antibiótico.

En algunos países se está aplicando la denominada terapia secuencial, también llamada switch therapy, que consiste en utilizar el menor tiempo posible la vía venosa para luego continuar con la vía oral, tan pronto como aparezcan signos de mejoría, por lo general entre 48 a 96 horas de iniciar el tratamiento parenteral, si es posible se utiliza el mismo antibiótico que estaba recibiendo. Uno de los objetivos fundamentales es reducir el costo del tratamiento y disminuir la estancia hospitalaria del paciente<sup>6,7,8,9,10</sup>.

### Tratamiento tópico

Los antibióticos tópicos tienen indicaciones muy específicas, si se manejan apropiadamente son una herramienta útil para el manejo de procesos ambulatorios y hospitalarios. De preferencia se usan en dermatología, su espectro se limita a afecciones localizadas y cuando no hay un compromiso sistémico. Para evitar el mal uso de antibióticos se deben utilizar de acuerdo a normativas o guías, ya que el uso inapropiado de antibióticos tópicos incrementa las resistencias y la selección de bacterias potencialmente letales. Existen beneficios comprobados en determinados procesos como las quemaduras, incluso, permiten una mejor cicatrización de las lesiones<sup>2,6,7</sup>.

### Tratamiento Combinado

El uso combinado de antibióticos queda restringido a procesos graves. Por lo general están sobre utilizados, lo que puede llevar a la aparición de reacciones adversas, las combinaciones deben emplearse basadas en las condiciones descritas en el cuadro No 5.

Es necesario modificar el tratamiento en casos en los que se haya aislado el patógeno y se conozca su susceptibilidad.

#### CUADRO 5. CONDICIONES PARA EL USO DE TERAPIA COMBINADA

1. Pacientes graves en donde se sospeche un agente resistente.
2. En infecciones múltiples.
3. Para disminuir la aparición de cepas resistentes.
4. Para disminuir la dosis de los antibióticos individuales, al combinarlos.
5. En manejo empírico de procesos complejos.

## GUÍAS DE TRATAMIENTO Y LISTAS DE MEDICAMENTOS PERSONALES

En todo el mundo diversas instituciones se han encargado de desarrollar guías y protocolos para el manejo de las enfermedades prevalentes; por lo general son elaboradas por consenso de expertos basándose en la información científica más relevante.

Tienen como objetivo unificar los procesos de prescripción farmacológica, y desde el punto de vista institucional facilita el manejo de recursos evitando pérdidas, permitiendo el suministro apropiado de insumos<sup>11,12,13</sup>.

Son instrumentos que incrementan la calidad de los servicios de salud, pero no deberían convertirse en una camisa de fuerza en la prescripción ya que en ningún caso una guía puede aplicarse a todos los pacientes, habrá que tomar en cuenta las variaciones individuales y las necesidades especiales de cada población.

Como parte del programa de acción sobre medicamentos esenciales, la OMS en la Guía de la buena prescripción nos plantea recomendaciones sistematizadas para el uso adecuado de medicamentos, además de una guía para una terapéutica razonada, nos plantea la necesidad de la elaboración de una lista de medicamentos personales o

medicamentos P. Los elementos básicos recomendados por la OMS son<sup>12,13,14</sup>:

- Selección de un grupo de medicamentos, que el médico utiliza habitualmente, a los cuales se va a familiarizar, y de los cuales va a conocer los detalles farmacológicos.
- Los medicamentos P van a variar de un país a otro e incluso entre médicos, por la disponibilidad de principios activos y por las variaciones epidemiológicas de cada población.
- Esta lista de selección permitirá conocer a profundidad los medicamentos utilizados a diario y evitará la repetición en la búsqueda de información.
- Los medicamentos P no consisten en una copia de una lista de medicamentos esenciales de un país, o la copia de una lista de medicamentos utilizados por un clínico.
- Los medicamentos P se van construyendo en base a la experiencia en la práctica, al uso de guías y a la actualización constante.
- Un medicamento P puede convertirse en un tratamiento P, pero hay que tomar en cuenta que muchos procesos no requieren manejo farmacológico y que hay entidades en las cuales tenemos más de una alternativa. La selección será el resultado de interpretar adecuadamente el costo, beneficio y seguridad del medicamento.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Burke C, Antibioticoterapia parte 2 En: Clínicas médicas de Norteamérica, Barcelona: McGraww Hill; 2000. Volumen 7. P1049-1077.
2. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portoles A. Velazquez Farmacología básica y clínica, 18 ed. Madrid: Medica Panamericana; 2009. P.791-857.
3. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ed. Mexico D.F:McGraw-Hill; 2007. p.1095-1203.
4. Katzung B. Farmacología básica y clínica. 10ª Ed. Mexico: El Manual Moderno; 2007. P.751-793.
5. Maggiolo C. Farmacología. 1ra Ed. Chile: Mediterráneo; 2008.
6. Alvez F. Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños. An Pediatr Contin [en línea], 2010[accesado el 20 de marzo de 2013]; 8(5); 221 – 30 Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=80000572&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=51&ty=103&accion=L&origen=apcontinuada&web=http://www.apcontinuada.com&lan=es&fichero=v8n5a472pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=80000572&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=51&ty=103&accion=L&origen=apcontinuada&web=http://www.apcontinuada.com&lan=es&fichero=v8n5a472pdf001.pdf)
7. Cordies J, Nachado L, Hamilton M. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. Acta Medica [en línea]1998 [Accesado 8 de marzo de 2013]; 8(1):13 a 2 Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act03198.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act03198.htm)
8. Dreser A, Wietz V, Corbett K, Echaniz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. Salud Publica Mex [en línea]2008 [accesado el 5 de marzo de 2013]; 50 suppl 4:S480 – 487. Disponible en: <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=002239>
9. Secretaria Distrital de Salud de Bogota. Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud. Bogotá: Linotipia Bolívar; 2008.
10. Martinez M. Terapia Secuencial de medicamentos: Estrategia de conversión de la vía venosa a la vía oral, Vigo: Ediciones Mayo; 2002.
11. Organización Mundial de la Salud. Uso racional de los medicamentos: progresos realizados en la aplicación de la estrategia farmacéutica de la OMS. Informe de la Secretaría, EB118/6. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2006.
12. De Vries TPGM, Organización Mundial de la Salud. Guía de la buena prescripción. Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales. Ginebra – Suiza. 1998. p25-31
13. World Health Organization. WHO policy perspectives on medicines. Promoting rational use of medicines: core components. Geneva: World Health Organization, 2002.
14. World Health Organization. The pursuits of responsible use of medicines: Sharing and Learning from Country Experiences. Technical report prepared for the ministers Summit. World Health Organization 2012
15. Duran C, Vademecum Farmacoterapeutico del Ecuador 2011, 3ra ed. Quito: Graficas Amaranta; 2011.
16. Consejo nacional de Salud, Cuadro nacional de medicamentos básicos y registro terapéutico. VIII revisión. Quito: Publia Asesores: 2011.



## CAPÍTULO 4

# ELEMENTOS ESENCIALES PARA UNA BUENA PRESCRIPCIÓN MÉDICA

## INTRODUCCIÓN

El hacer un uso racional de medicamentos implica ante un paciente definir un grupo de preguntas y acciones que se establecen según el proceso de la terapéutica razonada. Se parte desde la definición del problema del paciente, hasta brindarle instrucciones y advertencias. Como parte de este proceso el profesional de la salud debe seleccionar grupos de medicamentos que cumplan las características de eficacia deseadas y las de seguridad.

La eficacia de los fármacos o de las intervenciones, en general, se evalúa en el ensayo clínico controlado (gold standard). Este estudio tiene características particulares como la necesidad de tener un grupo control y ser aleatorizado. Además debe evitar la subjetividad y por ello se emplean técnicas de enmascaramiento y métodos de análisis de los datos que contribuyen a este objetivo. Aún cuando el ensayo clínico puede establecer la tolerabilidad y valorar la seguridad de un medicamento, los mejores diseños para determinar la relación de causalidad de exposición a un fármaco y la aparición de reacciones adversas son los estudios de caso-control, estudios de cohorte. Estos presentan diferencias entre ellos con relación a la direccionalidad, la conformación de los grupos y los posibles sesgos que ocurren durante su realización.

Este capítulo pretende brindarles los elementos fundamentales para el acceso a la información precisa y científica que permita el profundo conocimiento de los antibióticos y su correcta aplicación en la salud humana.

**Mantenerse actualizado es un reto para el profesional de la salud en estos tiempos.**

**La sociedad actual conocida como sociedad de la información caracterizada por una elevada producción científica, un entorno demandante, condiciones subjetivas y objetivas que limitan el acceso y análisis de la información, hacen necesario el conocer dónde y cómo analizar todo lo que se publica.**

Esto puede hacerse factible a partir del conocimiento de las diferentes fuentes de información, sus características y aquello que aporta cada una de ellas. La definición de estrategias de búsquedas para hacer más efectiva la solución de las necesidades de información es un paso importante. La elección de las palabras claves y los operadores requeridos, la localización de las fuentes que nos ahorren tiempo y que sea de utilidad es otro elemento vital ante un problema de información.

## OBJETIVOS

1. Conocer el significado del uso racional de los medicamentos, entre ellos los antibióticos.
2. Establecer los elementos esenciales para una buena prescripción determinando la eficacia y la seguridad, considerando los criterios basados en evidencias.
3. Proporcionar estrategias de búsqueda de información adecuada, actualizada en relación a la resistencia bacteriana, antibióticos, enfermedades infecciosas.

## USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Es aquella situación en la que los pacientes reciben los medicamentos adecuados a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad.

OMS.1985<sup>1</sup>

En términos de prescripción racional, ésta se alcanza cuando un médico bien informado y utilizando su mejor criterio profesional le pauta a un paciente el medicamento más adecuado durante el período de tiempo idóneo. Y como ejercicio individual del médico supone su capacidad de seleccionar aquel tratamiento que considere más adecuado para el paciente, a partir de tener un buen conocimiento del medicamento y de cuáles son sus efectos, desde el punto de vista de los beneficios, los riesgos y los costes.

También esta definición es aplicable a la selección que hacen las instituciones para conformar sus formularios, guías terapéuticas o listados de medicamentos<sup>2</sup>.

La prescripción de medicamentos que realiza el profesional de la salud es el resultado de una serie de consideraciones y decisiones relacionadas con la evolución de una enfermedad y con el papel que los fármacos desempeñan en su tratamiento. En cada prescripción se reflejan: los medicamentos disponibles, la información que ha sido difundida acerca de estos (que ha llegado al médico y lo que él ha interpretado) y las condiciones en que se lleva a cabo la atención médica.

Es un proceso lógico deductivo, basado en una información global y objetiva acerca del problema de salud que presenta el paciente. No debe ser considerado como un acto reflejo, una receta de cocina o una respuesta a las presiones comerciales.

Este proceso está definido por varios pasos<sup>3</sup>:

1. Definir el problema del paciente.
2. Especificar el objetivo terapéutico ¿Qué se desea conseguir con el tratamiento?.
3. Comprobar si el tratamiento P es adecuado. Comprobar la efectividad y la seguridad.
4. Comenzar el tratamiento.
5. Dar información, instrucciones y advertencias.
6. Supervisar (¿y detener?) el tratamiento.

### 1. Definir el o los problemas del paciente.

La elaboración de un buen diagnóstico del paciente es indispensable para decidir cualquier intervención o tratamiento, pues a menudo los pacientes presentan un problema, dígase síntoma o signo aislado. Una observación cuidadosa y una historia clínica completa y sistemática facilitarán la identificación del problema o los problemas reales del paciente.

Habrá que determinar el problema, el diagnóstico de la enfermedad que debemos enfrentar para darle solución, o el síntoma o signo.

- Ejemplos de enfermedades: neumonía, infección del tracto urinario.
- Ejemplo de signo o síntoma: tos, falta de aire, ardor al orinar, etc.

En la segunda fase deberíamos hacer la definición del problema en un paciente, con todas las características asociadas (hay enfermos no enfermedades).

- Ejemplo: paciente con infección respiratoria alta de 60 años.

## 2. Especificar el/los objetivos terapéuticos.

Previo a la toma de decisión de prescribir un tratamiento es esencial especificar el objetivo terapéutico. Esto permite concentrarse en el problema real del paciente, y por tanto limita el número de opciones terapéuticas y facilita su elección final. Nos permite delimitar que queremos alcanzar con un tratamiento, profilaxis, cura, alivio de síntomas, mejoría de síntomas, prolongación de la vida, etc. Nos permitirá establecer nuestra hipótesis. Se debe definir claramente que queremos alcanzar. En el caso de los antibióticos no sólo es la remisión de síntomas, sino la curación clínica y bacteriológica.

Especificar el objetivo terapéutico, nos ayudará a evitar el uso de una gran cantidad de fármacos innecesarios y también a evitar la prescripción profiláctica innecesaria, como por ejemplo la de antibióticos para prevenir la infección de una herida, que es una causa muy común de prescripción no razonada.

Para el caso del paciente con infección respiratoria alta, el objetivo es el alivio del dolor de garganta y de la secreción nasal purulenta.

## 3. Seleccionar y comprobar si un tratamiento P es apropiado.

Este paso requiere de información apropiada, esfuerzo y experiencia por parte del prescriptor. Se recomienda que todo profesional que prescribe, defina su formulario personal; es decir, medicamentos que van a responder a los problemas de salud más prevalentes en su entorno sanitario inmediato, y actualizarlo regularmente. Una vez que se ha definido el/los objetivo/s terapéutico/s se hará un inventario de los posibles tratamientos y se elegirá el/los fármaco/s sobre la base del perfil farmacológico, la eficacia, la seguridad, la conveniencia y el costo, entre los productos disponibles para un determinado fin terapéutico.

Para elegir un antibiótico efectivo, necesitamos conocer su perfil farmacológico, eficacia, seguridad, conveniencia y coste.

El perfil farmacológico viene definido por su espectro, la concentración plasmática mínima, que debe alcanzar el fármaco para ejercer su efecto y su farmacocinética, que se debe conseguir con una pauta de administración sencilla para el paciente, lo cual disminuye la probabilidad de su inadherencia al tratamiento. Para modificar favorablemente el pronóstico o el curso de una infección es necesario que el antibiótico sea eficaz.

**4. Comenzar el tratamiento.** Este paso implica comprobar que el tratamiento de primera elección es el adecuado para el paciente y dar información e instrucciones claras. Según el paciente a tratar, elegir una

forma farmacéutica y una pauta de administración, considerando la edad, el metabolismo, la absorción y la excreción del fármaco, y si no hay enfermedades asociadas ni el paciente toma otros fármacos, la dosis promedio es la adecuada, si no, se individualiza la pauta de administración. La duración del tratamiento se determina en función del cuadro a tratar y no es infrecuente tratar con una dosis excesiva de fármaco durante un periodo demasiado prolongado, dando lugar a muchos efectos adversos. También es frecuente prescribir una dosis insuficiente durante un periodo demasiado breve, con lo que el tratamiento no es efectivo y puede favorecer la aparición de resistencias bacterianas frente al fármaco usado.

**5. Dar información, instrucciones y advertencias.** Es también de importancia el conseguir la adhesión del paciente al tratamiento que se puede mejorar de varias maneras: por la prescripción de un antibiótico bien seleccionado; por el mantenimiento de una buena relación médico-paciente, y dedicando un tiempo para dar información, las instrucciones y advertencias necesarias. Por término medio, un 50% de los pacientes no toman los medicamentos que se les han prescrito de manera correcta, los toman de manera irregular o no los toman en absoluto. Muchas veces con los antibióticos se produce incumplimiento porque se percibe que los síntomas han cesado, que han aparecido efectos adversos, que el fármaco no se considera efectivo o que la pauta de dosificación es complicada para el paciente, sobre todo para personas de edad avanzada. La falta de adhesión al tratamiento puede no tener consecuencias graves, pero la toma irregular de fármacos con vida media biológica corta, por ejemplo la amoxicilina, puede hacerlos ineficaces o tóxicos.

**6. Supervisar (¿y detener?) el tratamiento.** Se evalúa si el problema ha sido solucionado

y si no mejora, encontrar las posibles razones. Si el paciente no mejora con el tratamiento antibiótico se deben valorar varias posibles razones:

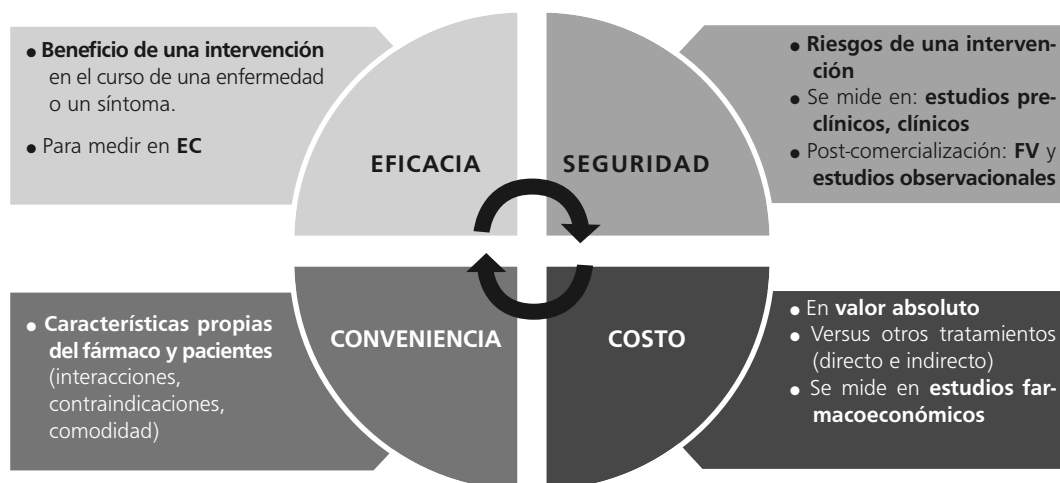
- El tratamiento no fue efectivo.
- El tratamiento no fue seguro, con efectos adversos.
- El tratamiento no fue cómodo, por ejemplo, era difícil seguir la pauta de dosificación o el sabor de los comprimidos era desagradable, lo que nos lleva a una falta de adhesión al tratamiento.
- Considerar si el diagnóstico fue correcto.

Cuando se producen efectos secundarios graves, siempre reconsiderar el tratamiento, su pauta de dosificación y comprobar si se habían dado correctamente las instrucciones al paciente (figura 1.)

La eficacia de un fármaco es su capacidad para modificar favorablemente un síntoma, el pronóstico o el curso clínico de una enfermedad y se mide en los ensayos clínicos controlados. La seguridad se refiere a la selección de aquellos medicamentos con baja frecuencia de efectos indeseables. Ésta se mide en estudios preclínicos, clínicos y de estudios poscomercialización como estudios de farmacovigilancia y observacionales.

En la conveniencia se valora la existencia o no de muchas contraindicaciones, el reporte de interacciones medicamentosas frecuentes o graves, la comodidad de la pauta de administración (una tableta/día resulta mucho

**FIGURA 1. CRITERIOS QUE PERMITEN LA SELECCIÓN DE UN TRATAMIENTO  
P. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO**



Elaborado por: Dra. Dulce María Calvo

más conveniente que una tableta/3 veces al día), así como la forma farmacéutica a emplear (los jarabes son preferibles en los niños). Las pautas de dosificación complejas disminuyen la adhesión del paciente al tratamiento y por lo tanto, disminuye también la efectividad del medicamento.

Por último, es necesario considerar el costo para concluir una selección adecuada. No hacemos nada con seleccionar el medicamento más eficaz, el más seguro y conveniente si el paciente no lo puede adquirir por su alto precio. Este último se mide a través de estudios farmacoeconómicos.

Para los antibióticos es también el ensayo clínico y su comparación con otras alternativas la forma de demostrar su eficacia o efectividad si se trata de la práctica clínica habitual. Se debe considerar que sea seguro, teniendo en cuenta los efectos adversos, su toxicidad, su seguridad. En el caso de pacientes con alergia a los betalactámicos la selección

sería de aquellos que carezcan de esta estructura. Siempre valorar la conveniencia de utilizarlo en cada paciente, la presencia de otras enfermedades asociadas que contraindiquen el tratamiento por posibles efectos adversos tóxicos.

Algunos pacientes tienen un riesgo elevado, como es el caso de las infecciones de orina en la mujer gestante, donde el tratamiento con sulfamidas está contraindicado en el primer trimestre de embarazo.

El ensayo clínico es el estudio que permite evaluar la eficacia de una intervención. Constituye el patrón de oro para demostrar la utilidad de un fármaco, al ser el estudio experimental en el que se enfrenta el fármaco a otra intervención (terapéutica o placebo) en un grupo de pacientes, y se miden los resultados en forma de variables de valoración. Habitualmente informan de la eficacia del fármaco, y en segundo término de la seguridad.

Tiene características metodológicas propias conocidas como sus pilares básicos, entre ellos, la necesidad de una comparación concurrente. Este pilar es esencial para garantizar una mayor calidad metodológica ya que la esencia del ensayo clínico es la comparación. El grupo control se hace necesario debido a factores como la variabilidad biológica interindividual e intraindividual y las condiciones económicas que pueden incidir en las respuestas a un tratamiento y hacernos creer que es eficaz o ineficaz la intervención realizada. Por su parte, la tendencia a la regresión natural de las enfermedades y la predisposición de las personas a modificar su comportamiento al ser objeto de interés, conocidos como fenómeno de regresión a la media y efecto de Hawthorne, respectivamente, pueden también hacernos parecer válidas hipótesis que no lo son en realidad<sup>4,5</sup>.

De acuerdo con lo expresado, es esencial que en el ensayo clínico controlado (ECC) se encuentren definidos al menos dos grupos de pacientes: un grupo control recibirá el viejo tratamiento (estándar) o placebo y un grupo tratado tendrá la intervención médica evaluada (medicamento nuevo). Por ejemplo, un estudio comparativo de piperacilina/tazobactam frente a imipenem/cilastatina en la neutropenia febril.

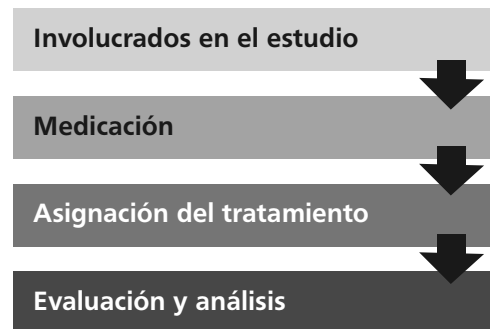
La existencia de un grupo control no garantiza la calidad de este tipo de estudio, sino que el grupo tratado y el control deben ser tan parecidos como sea posible, de manera que la única diferencia entre los dos sea el tipo de intervención que se aplica a ellos. Esto se logra a través del cumplimiento del siguiente pilar: la asignación aleatoria.

La asignación aleatoria es un procedimiento sistemático y reproducible, para lograr la distribución al azar de los pacientes en los diferentes grupos de tratamiento a evaluar. Los pacientes son asignados de manera aleatoria al grupo experimental y al grupo control, y tiene la misma probabilidad un sujeto

de ser incluido en cada uno de los grupos. De esta forma se logra grupos similares en todas sus características, salvo en la intervención a medir, y así las diferencias observadas en los resultados sólo son atribuibles a dicha intervención<sup>6</sup>.

Es también necesario, en medida de lo posible, evitar la subjetividad que los individuos dígame pacientes, médicos, investigadores, analistas de datos, pueden introducir en el estudio. Para ello se hace obligado el enmascaramiento, procedimiento por el que se asegura que los participantes en el ECC y el observador o persona que registra los datos no conozcan el tratamiento u otra característica que pudiera sesgar los resultados. En un estudio puede enmascarse diferentes elementos como los que se muestran en la fig. 2.

**FIGURA 2.**  
ELEMENTOS SUSCEPTIBLES DE SER ENMASCARADOS EN UN ENSAYO CLÍNICO.



Elaborado por: Dra. Dulce María Calvo

Los estudios según el enmascaramiento aplicado a los involucrados en el estudio pueden ser<sup>6</sup>:

- **Simple ciego:** el paciente no conoce si toma el nuevo tratamiento que se evalúa o el viejo.



- **Doble ciego:** ni el paciente ni el médico tienen conocimiento al respecto (es el más utilizado), un tercero controla y conoce qué pacientes pertenecen a cada grupo.
- **Triple ciego:** ni el paciente, ni el médico, ni el evaluador de los resultados tienen conocimiento al respecto.
- **A ciegas por un tercero:** casos especiales en que no se pueda usar la técnica de enmascaramiento, por ejemplo, ante las características físico-químicas del producto evaluado, solo el evaluador de los resultados permanece ciego.

En un estudio que evaluó al moxifloxacino frente a amoxicilina en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en América Latina, el diseño define que se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, multinacional, controlado, aleatorio y doble ciego realizado en 20 países y 82 centros para investigar de forma comparativa la eficacia y seguridad del moxifloxacino frente a la amoxicilina en el tratamiento de pacientes adultos con sospecha de neumonía neumocócica adquirida en la comunidad.

El último pilar, es la necesidad de la objetividad de los resultados. Para ello se debe tener en cuenta las pérdidas de pacientes del ECC, muchas veces las causas de que el paciente no continúe en el ensayo clínico, se producen porque empeoró, no mejoró o presentó una reacción adversa. El conocimiento de las causas y realizar un análisis conocido como por intención de tratar que consiste en incluir los pacientes perdidos como fracasos de tratamiento en sus respectivos grupos, y hacer un análisis de esos resultados y compararlo con los resultados evaluados con su exclusión.

El otro elemento importante en la objetividad de los resultados es la selección de "variables duras"; la medición debe realizarse a partir

de la selección de las variables más duras posibles y de más confiables. Se define como variable dura, aquella que se reproduce, fácilmente, de un sujeto a otro, de un investigador a otro, que tiene poca o ninguna influencia psicológica (mortalidad). Mientras que la variable blanda es menos reproducible de una investigación a otra y pueden variar sus valores por influencia psicológica (dolor)<sup>6</sup>.

No se debe olvidar que para analizar los datos también se ha de ser objetivo, para ello se recomienda emplear las pruebas de significación estadística apropiadas, de acuerdo con las características de la variable analizada, además distinguir entre una diferencia estadísticamente significativa y clínicamente significativa. Por último, realizar análisis de subgrupos: para evaluar cómo influyen diferentes variables en los resultados del tratamiento encontrado en el ECC y establecer nuevas hipótesis de trabajo.

Al tratarse de un estudio que mida la eficacia de antibióticos las variables a elegir serán la curación clínica (variable más subjetiva) o la curación bacteriológica o negativización de los cultivos (variable más objetiva).

No se ha de descuidar los elementos éticos a tener en cuenta en la evaluación y realización de un ensayo clínico; los principios de no hacer daño, justicia, autonomía son imprescindibles al ejecutar o valorar lo ético de un ensayo clínico.

## METAANÁLISIS

En otras ocasiones la información que aportan los ensayos clínicos no es suficiente, y es preciso valorar los resultados de un grupo de ellos. En 1971, Light y Smith, de la universidad de Harvard, concibieron el metaanálisis al evaluar e integrar datos de

diferentes estudios. El Metaanálisis, nombrado en inglés como “overview” o “quantitative synthesis”, es el análisis estadístico de resultados procedentes de estudios individuales controlados, con la finalidad de integrarlos para obtener un estimador central del efecto más preciso.

Como análisis que combina resultados de investigaciones individuales, hace posible que se aplique a los estudios experimentales, como el ensayo clínico controlado, para dar respuesta a las interrogantes en terapéutica y a los observacionales analíticos, como el caso-control y cohorte.

En Medicina son considerados como un nuevo tipo de investigación que se encuentra situado entre los trabajos originales y los clásicos artículos de revisión de un tema. Su diferencia con aquellos radica en que plantean un objetivo más preciso y definido, ya que pretenden responder a una pregunta concreta y presentan un fuerte componente cuantitativo al obtener un estimador único del efecto. Al incluir un número mayor de observaciones, estos estudios tienen un poder estadístico superior al de los ensayos clínicos que incluye.

Tiene como objetivos:

- Poner a prueba hipótesis relacionadas con eficacia de los tratamientos o las intervenciones médicas.
- Aumentar la precisión de los estimadores de los efectos de los tratamientos obtenidos en una serie de EC

Las ventajas de esta investigación frente al ensayo clínico son que permite obtener intervalos de confianza más reducidos alrededor del estimador, con lo cual aumenta el poder estadístico, facilita aplicar un método cuantitativo a situaciones en las que surgen controversias atribuibles a las diferencias encontradas en varios ensayos clínicos.

Las desventajas están dadas, porque son estudios retrospectivos, sujetos a sesgo en las diversas etapas del proceso de búsqueda, selección, análisis y síntesis de la información. Por ello es fundamental que los autores de una revisión sistemática hayan tomado todas las precauciones necesarias para evitar su ocurrencia. La calidad de este tipo de estudios, está limitada por la cantidad y calidad de los estudios previamente realizados.

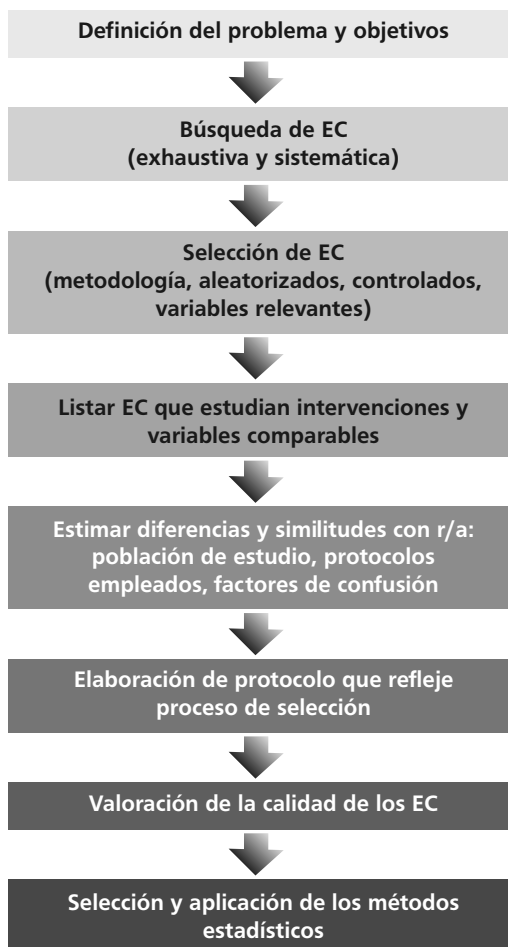
El proceso de realización es largo y engorroso, requiere tiempo y dedicación, aunque menos costoso que otro tipo de estudios y con un mayor nivel de impacto.

El metaanálisis es un esfuerzo de investigación que se debe apoyar en el mayor rigor científico para asegurar que sus conclusiones sean válidas, ya que estas pueden repercutir en las decisiones médicas, y afectar a cientos y miles de pacientes. Por eso se debe partir de un protocolo muy detallado que, para su confección, debe tener en cuenta diferentes etapas (figura 3).

Como cualquier investigación, se debe definir el problema de investigación de forma clara y precisa, para que permita postular la hipótesis a contrastar, definir los objetivos y tareas intermedias por alcanzar, y dar respuesta a la pregunta de investigación. El segundo paso consiste en la búsqueda de los datos, estos se deben obtener de los ensayos clínicos individuales; pueden ser las estadísticas globales, las estadísticas por grupos de pacientes o los datos individuales de cada paciente por separado.

Al igual que en los ensayos clínicos se prefieren los datos que se asienten en variables duras, como mortalidad y morbilidad; frente a aquellos que se originen en variables débiles, como dolor o cualquier síntoma subjetivo referido por el paciente o informado por un evaluador, tal es el caso de informes de ultrasonido<sup>7</sup>.

**FIGURA 3.**  
ETAPAS DE REALIZACIÓN DE UN METAANÁLISIS.



Elaborado por: Dra. Dulce María Calvo

Los datos deben de proceder de los pacientes, según el análisis por intención de tratar, es decir, que incluya los sujetos que permanecen en el ensayo clínico desde el principio y los que lo abandonaron. Esto garantiza conocer cuántos y las causas de los abandonos.

Se define en el protocolo el tipo de búsqueda, la metodología utilizada, las palabras claves y los descriptores empleados. Se debe evitar el sesgo de publicación y esto se garantiza con el empleo de una buena metodología de búsqueda.

Se debe realizar una búsqueda exhaustiva de todos los ensayos clínicos, cuando el metaanálisis sea de ensayos clínicos o bien de todos los estudios de cohorte, si este se sustenta en ese tipo de estudio.

La búsqueda de los estudios puede ser automatizada, mediante la revisión de bases de datos e index reconocidos como Medline, Current Contents, CD-ROM, Clinical Evidence, The Cochrane Library; entre otras. La búsqueda manual en revistas médicas, en el Index Medicus, Excerpta Médica, y las citas indirectas es otra forma de proceder. La comunicación informal obtenida de conversaciones con colegas o en congresos e indagando sobre autores que investigan y publican sobre un tema, a los que se les contacta para indagar sobre ensayos clínicos iniciados y no terminados o no publicados, o para solicitar información adicional, es otra forma de realizar la búsqueda de los estudios. Por tanto, la metodología para la búsqueda se resume en:

- a) Escoger una variable resultante relevante, dura y que se pueda obtener con relativa facilidad de los trabajos de investigación.
- b) Elaborar una lista de aquellos ensayos clínicos con intervenciones y variables comparables.
- c) Analizar las similitudes y diferencias entre las poblaciones de los estudios, protocolos empleados y, principalmente, posibles factores de confusión que puedan existir.

El sesgo de publicación es uno de los elementos que puede afectar la calidad de la búsqueda, porque en ocasiones ensayos con resultados negativos no llegan a publicarse, al no demostrar el efecto de la intervención o por la presencia de reacciones adversas.

La selección de los ensayos clínicos es el siguiente paso, de forma general este proceso debe ser realizado por más de un investigador

y se seleccionan los ensayos que cumplan con una calidad mínima. Generalmente se utilizan técnicas estándares de evaluación de la calidad de los estudios, en particular técnicas de evaluación de la calidad de ensayos clínicos. Una de las escalas más empleadas es el Índice de Jadad, que incluye tres apartados, que evalúan la asignación aleatoria, el enmascaramiento a doble ciego y los informes de las pérdidas. Aquellos ensayos que reciben una puntuación de 3 o más, presentan mayor calidad. Para una evaluación más profunda se utiliza una segunda escala. De esta forma se aportan puntos aquellos con calidad metodológica y se excluyen del metaanálisis, aquellos estudios que no alcanzan una puntuación mínima. Se predefinen, además los criterios de inclusión de cada ensayo y criterios de exclusión, como se realiza en los ensayos clínicos, pero para los individuos o sujetos de investigación. Otro elemento es que el proceso es enmascarado (revistas, autores) de ensayos en el momento de la evaluación de la calidad. Se debe además listar las causas de salida de los ensayos clínicos excluidos.

Este proceso se puede ejemplificar por medio del gráfico tomado de la revista *Antimicrobial Chemotherapy* (figura 4). Este metaanálisis evalúa agentes antifúngicos para la prevención de infecciones micóticas en pacientes severamente enfermos<sup>8</sup>.

El siguiente paso consiste en la selección de los métodos estadísticos. Estos pueden ser gráficos y no gráficos. El método ideal de análisis estadístico de los resultados de un metaanálisis es aquel que permite la obtención de un valor agregado, tiene en cuenta el tamaño de la muestra de cada ensayo y su heterogeneidad.

Los métodos gráficos suelen ser con los que se inicia el metaanálisis. Estos son muy útiles, porque permiten examinar los resultados de cada ensayo incluido y los globales, de una forma sencilla y rápida. La representación gráfica de los resultados de los estudios por

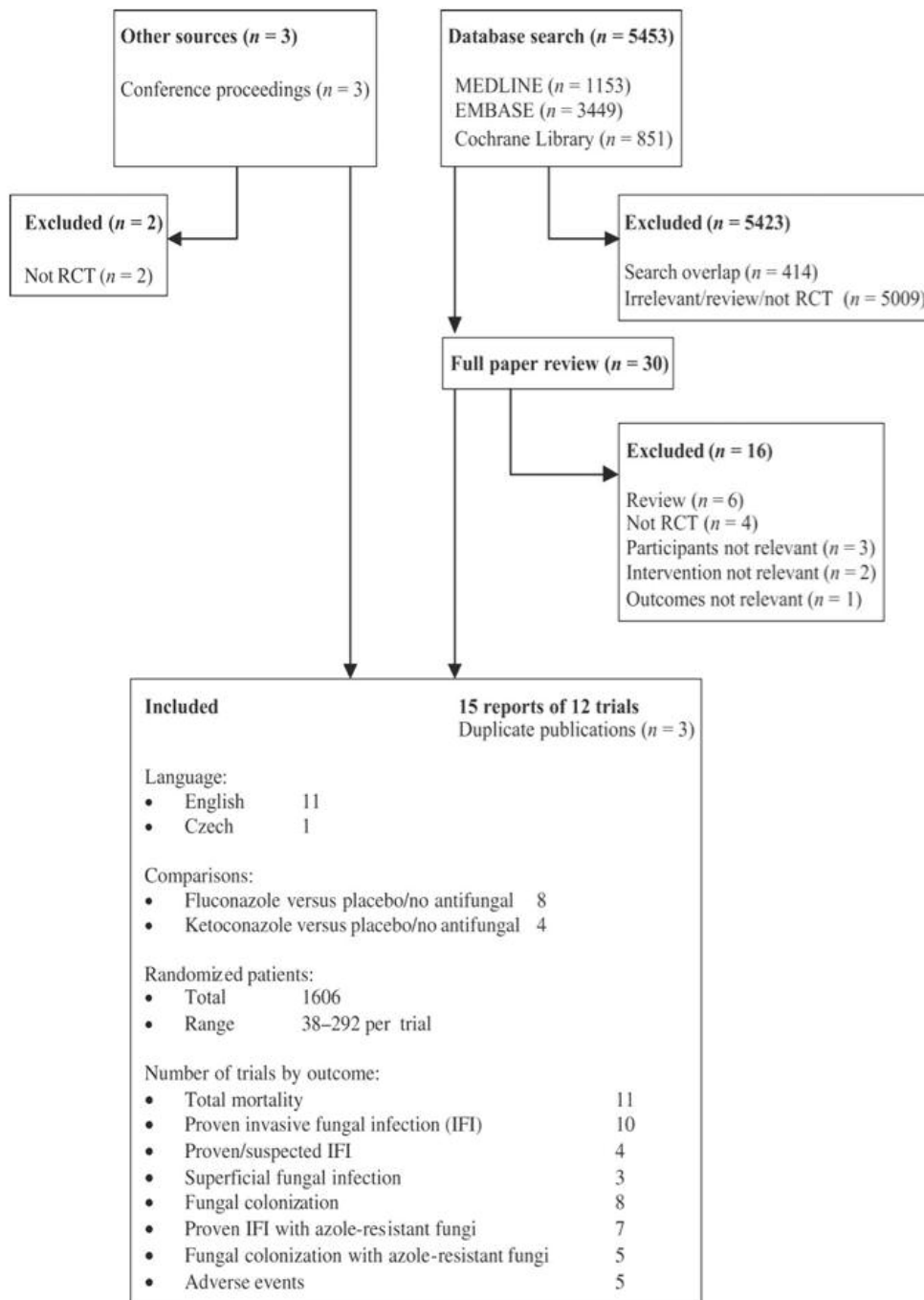
combinar y sus intervalos de confianza, informan de la magnitud y precisión de los resultados. Entre los diferentes métodos gráficos se incluye la técnica de representación de límites de confianza de los resultados de disímiles estudios (figura 5).

En él se simbolizan los estimadores del efecto mediante los Odds Ratio (OR), Riesgo Relativo (RR) y los intervalos de confianza a 95% (IC 95%). Los OR de cada estudio se representan por un cuadrado, cuya dimensión es proporcional al tamaño de la muestra con que contribuye al estudio. Los IC 95%, se representan por una línea horizontal, su longitud está en función del valor de ese intervalo. Los OR globales, efecto único calculado, se representan por un rombo o diamante, su amplitud representa el del intervalo de confianza. En la base del gráfico aparece una línea (eje de las x) con valores de OR, entre esos, que representa la hipótesis nula: los valores menores que 1 van a favor del nuevo tratamiento y mayores que 1 a favor del tratamiento del grupo control, esto puede variar en función del efecto evaluado. Cuando las líneas horizontales, que simbolizan los IC tocan la línea continua perpendicular ( $OR=1$ ), indica que el intervalo incluye al 1 y que el efecto encontrado puede ser debido al azar, no es significativo estadísticamente (no hay asociación).

En este gráfico específico se resumen los estudios con fluconazol y ketoconazol. El valor agregado de riesgo relativo de los estudios con fluconazol favorecen al fármaco pero no es estadísticamente significativo (RR 0.77, IC 95%, 0.56–1.07). Al igual sucede para el ketoconazol cuyo valor es (RR 0.68, IC 95%, 0.42–1.12). Para los 11 ensayos, se produce una significativa reducción de la mortalidad en alrededor de un 14% (RR 0.76, IC 95%, 0.59–0.97)<sup>8</sup>.

Los métodos no gráficos comprenden los que analizan variables cualitativas, como la de Mantel y Haenszel modificada por Peto, la técnica de Yusuf y Peto; así como la

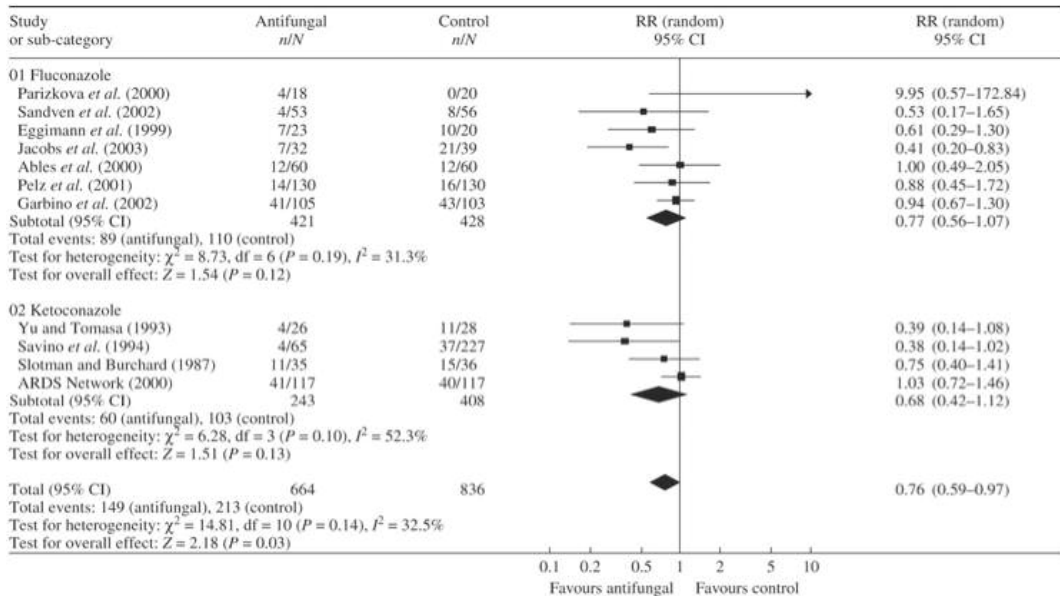
**FIGURA 4.**  
**GRÁFICO DE IDENTIFICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE ESTUDIOS DE AGENTES ANTIFÚNGICOS PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES MICÓTICAS EN PACIENTES SEVERAMENTE ENFERMOS.**



Fuente: Playford E G et al. J. Antimicrob. Chemother. 2006;57:628-638

**FIGURA 5.**

**GRÁFICO DE REPRESENTACIÓN DE LOS LÍMITES DE CONFIANZA PARA LA EVALUACIÓN DE LA MORTALIDAD TOTAL EN EL ESTUDIO DE AGENTES ANTIFÚNGICOS PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES MICÓTICAS EN PACIENTES SEVERAMENTE ENFERMOS.**



Fuente: Playford E G *et al.* *J. Antimicrob. Chemother.* 2006;57:628-638

técnica de Dersimonian y Laird (1986), los que no son objetivos de este capítulo.

Finalmente se ha de proceder a la elaboración de las conclusiones y previsión de futuras investigaciones. Un metaanálisis no tiene que ser conclusivo y puede ser la base para la planificación de nuevos ensayos clínicos, que garanticen la validez de los efectos detectados a partir de un tamaño de muestra suficiente y un diseño no sesgado.

## EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ESTUDIOS DE CASO CONTROL Y COHORTE.

Para evaluar las relaciones de causalidad entre medicamentos y efectos, ya sean be-

neficiosos o dañinos, la Farmacología clínica utiliza métodos que proceden de la Epidemiología, que investigan relaciones causales.

El paradigma de los estudios epidemiológicos analíticos son los experimentales como el ensayo clínico, que hemos visto anteriormente donde los investigadores fijan las condiciones en las que se realizará el estudio. Sin embargo, en este diseño el número de pacientes que incluye es muy pequeño, los pacientes son a la vez muy selectos, solo se estudian las poblaciones por corto tiempo, y hay condiciones ideales de control. Una alternativa al ensayo clínico, cuando este no puede ser aplicado, son los estudios epidemiológicos analíticos, como los estudios de casos controles y el de cohorte, en los cuales los investigadores siguen un determinado método que permite calcular la fuerza de asociación entre los efectos y los factores

causales, respetando las condiciones habituales de la práctica clínica habitual.

La diferencia fundamental con los estudios experimentales consiste en que son observacionales, es decir, las circunstancias externas a la intervención del investigador determinan la exposición de los sujetos, es decir, los investigadores se limitan a "observar" cómo esta exposición se asocia con ciertas enfermedades o estados de salud. Otra característica de los estudios analíticos es que plantean una hipótesis clara y precisa, que se acepta o rechaza en función del análisis de los datos; además permiten la inferencia de las causas a partir de la comparación y la estimación de la fuerza de asociación.

## ESTUDIOS DE COHORTE

El primer diseño de estudio cohorte fue el realizado por Doll y Hill sobre el hábito de fumar y el riesgo de adquirir cáncer de pulmón.

En el mismo participaron 34.439 médicos ingleses, la información acerca de sus hábitos de fumar se obtuvo en 1951, y luego de forma periódica. La mortalidad por causa específica se monitoreó por 50 años. Las causas de la muerte fueron obtenidas en el 98.9% de los casos.

Este es un diseño analítico observacional de cohorte en el que 2 grupos de individuos, que han sido seleccionados en función de si presentan o no una exposición (medicamento), son seguidos en el tiempo para ver si desarrollan un resultado concreto o una enfermedad (efecto adverso).

Sus características distintivas consisten en que son estudios generalmente prospectivos, cuyo punto de partida es el factor de riesgo; los sujetos en observación se clasifican en

expuestos y no expuestos a ese factor, es decir, la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta, y son seguidos por un período, que puede ser prolongado para determinar la tasa de incidencia de enfermos, la evolución y la gravedad de la enfermedad estudiada en ambos grupos de sujetos, expuestos y no expuestos.

El esquema siguiente es la representación del diseño del estudio. En éste se hace el seguimiento a dos cohortes una expuesta y otra no expuesta al antibiótico azitromicina y se estudia la asociación varios años después: la aparición de muerte súbita y reacciones adversas cardiovasculares (Tabla 1).

Estos estudios tienen diferentes aplicaciones, como comprobar una hipótesis de causalidad, formular hipótesis de prevención y curación, medir incidencia de una enfermedad y estudiar la historia natural o social de la enfermedad (Tabla 2).

Se determina la incidencia de la enfermedad entre los expuestos ( $I_e$ ) y la incidencia entre los no expuestos al factor de riesgo o medicamento ( $I_{ne}$ ).

$$I_e = \frac{a}{a + b} \quad I_{ne} = \frac{c}{c + d}$$

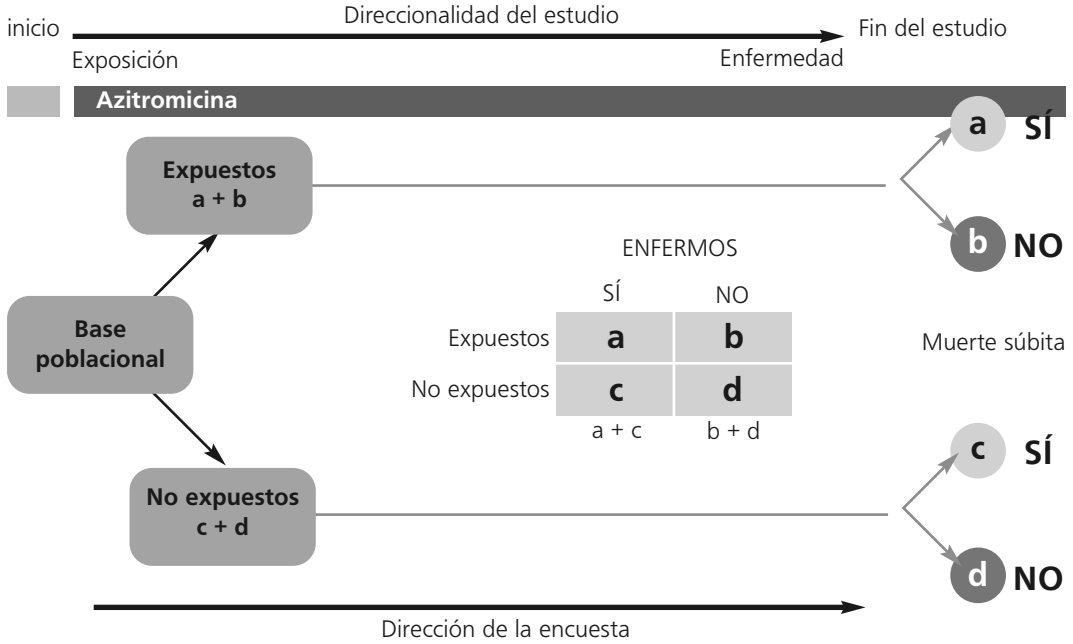
En este caso se mide la fuerza de asociación o el riesgo de presentar la enfermedad entre los expuestos y no expuestos (RR). Este se calcula:

$$RR = \frac{I_e}{I_{ne}} = \frac{\frac{a}{a + b}}{\frac{c}{c + d}} = \frac{a}{a + b} \cdot \frac{c + d}{c}$$

$$RR = \frac{a (c + d)}{c (a + b)}$$

**TABLA 1.**  
 DIAGRAMA DE UN ESTUDIO DE COHORTE EN EL QUE SE ESTUDIA LA ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN A AZITROMICINA Y LA APARICIÓN DE MUERTE SÚBITA.

**ESQUEMA BÁSICO**



Fuente: Dra. Dulce María Calvo

**TABLA 2.**  
 TABLA TETRACÓRICA O DE 2 X 2, CUYA FLECHA INDICA EL SENTIDO PROSPECTIVO DEL ANÁLISIS, DE LOS FACTORES CAUSALES A LA ENFERMEDAD.

	Presencia de la enfermedad		
	Sí	No	Total
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
Totales	a+c	b+d	

An upward-pointing arrow is located to the right of the table, indicating the prospective nature of the analysis.

Fuente: Dra. Dulce María Calvo



El riesgo relativo mide la fuerza de la asociación y las posibilidades de valores son:

- Si  $RR = 1$ , el riesgo entre los expuestos y los no expuestos es el mismo, no hay asociación.
- Si  $RR > 1$  el riesgo entre los expuestos es mayor que entre los no expuestos (asociación positiva).
- Si  $RR < 1$  el riesgo entre los expuestos es menor que entre los no expuestos (asociación negativa).

Los estudios de cohorte pueden ser clasificados de acuerdo a la relación temporal del inicio del estudio con respecto a la ocurrencia del evento y la forma de incluir los sujetos de la población en el estudio. En relación con el primer eje, se clasifican en prospectivos y retrospectivos o histórico, y ambispectivos. Los históricos reconstruyen la experiencia de la cohorte en el tiempo, dependen de la disponibilidad de registros sobre la exposición y el evento estudiado; son aquellos que la determinación de exposición al factor de riesgo o de la enfermedad se produce antes de que el estudio se inicie. Será válido en función de la calidad de los datos recogidos<sup>9,10</sup>.

Por su parte, en las cohortes prospectivas es el investigador quien documenta la ocurrencia del evento en tiempo venidero, en la población en estudio; por eso la exposición y el resultado se valoran de manera concurrente, y la calidad de las mediciones puede ser controlada por los investigadores. Son los que la determinación del efecto se realiza después del inicio del estudio.

El de tipo ambispectivo en el cuál la exposición ocurrió en el pasado y los resultados se detectan ahora en el presente.

La selección de las cohortes es otro de los elementos importantes de este tipo de estudio, la cohorte expuesta será aquel grupo

de individuos que presentan o han presentado la exposición; la no expuesta es el grupo de individuos que no presentan la exposición o la expresan en un nivel bajo.

Las cohortes pueden ser fijas o cerradas y dinámicas. Las cerradas son cohortes que solo reclutan individuos durante el período de inclusión, finalizado este no se incorpora ningún sujeto a las cohortes. Mientras que las dinámicas, son las que se producen con entradas y salidas de nuevos integrantes al estudio, durante la fase de seguimiento; el número de miembros puede variar a través del tiempo. Los participantes entran o salen de la cohorte, cuando cumplen criterios de elegibilidad, incorporando la aportación años-persona desde el momento de inclusión en el estudio.

El otro aspecto de importancia en este tipo de estudio es la necesidad del seguimiento de las cohortes durante el tiempo suficiente para que la exposición sea capaz de producir la enfermedad y no menos importante es la ejecución del mismo procedimiento para detectar la enfermedad tanto en la cohorte expuesta como la no expuesta.

### **Ventajas de los estudios de cohorte**

- Son más fáciles de planificar.
- Permiten el estudio de varios efectos de una misma "causa" o factor de riesgo (multiefectividad).
- Son muy útiles para verificar asociaciones de causalidad, formular hipótesis de prevención.
- Permiten el cálculo de la incidencia en los expuestos y de los no expuestos.
- Permiten estimar con mayor facilidad el riesgo relativo (y el atribuible).
- Las relaciones que se descubren pueden ser consideradas como causales.

- Se puede obtener información, incluso de los muertos.
- Permiten un mayor control de los sesgos en general y en particular en la medición de la exposición.
- Podríamos decir que es como realizar "experimentos" en condiciones naturales.

### Desventajas de los estudios de cohorte

- Coste elevado. Necesitan muchos recursos (son caros).
- Son largos en el tiempo, lo cual afecta el consumo de recursos.
- Hay que tener en cuenta los cambios que se puedan producir en los criterios y métodos diagnósticos a lo largo del tiempo.
- Presentan gran dificultad en la ejecución. Son difícilmente repetibles.
- No son útiles (realmente son ineficientes) en enfermedades raras, de poca incidencia.
- Son problemáticos en enfermedades con un periodo de inducción largo.
- Requieren grandes poblaciones por la posibilidad de pérdidas en el seguimiento de los sujetos de estudio.

Los tres posibles sesgos de los estudios de cohorte son el sesgo de selección, de migración y de observación<sup>9</sup>.

**Sesgo de selección:** es un error sistemático que se produce cuando se realiza una comparación entre grupos de pacientes (cohortes) que no son similares en todas las características pronósticas que pueden asociarse a la exposición estudiada. El sesgo de selección se debe a la naturaleza observacional del estudio. En general se comienza seleccionando a cada persona expuesta al fármaco o factor etiológico y a continuación se se-

lecciona una o varias personas con características iguales a las de la expuesta (edad, sexo) y cualquier otra variable que pueda determinar el riesgo pero que no esté expuesta al fármaco o factor etiológico en estudio. Esto significa que en un estudio de cohortes la asignación de tratamientos no es aleatoria y el investigador se limita a observar lo que ocurre. Es posible que las personas incluidas en el estudio tiendan a recibir uno u otro tratamiento por algún motivo, que impide que ambos grupos sean comparables en todas las variables pronósticas, excepto en la estudiada. Así por ejemplo, en un estudio de cohorte sobre la seguridad de diferentes métodos contraceptivos, se observó que, en comparación con las usuarias de diafragma o las de DIU, las usuarias de contraceptivos hormonales eran más jóvenes, incluían una proporción mayor de nulíparas y de fumadoras y presentaban menos antecedentes de enfermedad mamaria benigna, toxemia preeclámpsica, venas varicosas, diabetes o enfermedades del tiroides (Tabla ejemplo estudio oxford family planning association). En este ejemplo el sesgo de selección determinaría una infraestimación del riesgo relativo de enfermedad mamaria benigna, venas varicosas, diabetes o enfermedades del tiroides, pero también determinaría una sobreestimación del riesgo relativo de cualquier enfermedad que se asociara simultáneamente al hábito de fumar y al uso de contraceptivos hormonales (por ejemplo las enfermedades tromboembólicas).

**Sesgo de migración:** es el que se debe al abandono de la cohorte inicial por los sujetos de estudio. Los estudios de cohortes se realizan generalmente en periodos largos de tiempo durante los cuales las exposiciones pueden cambiar entre los grupos, diluyéndose de este modo los dos grupos originales. Este hecho puede, obviamente conducir a una considerable confusión en la distinción entre los mismos grupos.

**Sesgo de observación o sospecha diagnóstica:** al hecho de que el conocimiento de que el paciente ha estado expuesto a un factor de riesgo condicione la intensidad con la que se investiga un determinado diagnóstico. Dado que el seguimiento de las poblaciones participantes no se puede hacer a doble ciego, es posible que los sujetos de la cohorte de los expuestos sean sometidos a una mayor vigilancia médica que los no expuestos.

## Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles fueron empíricamente empleados por John Snow en el siglo XIX durante sus investigaciones sobre las causas de la epidemia de cólera, cuando comparó casos y no casos en cuanto a su lugar de residencia y fuente de agua potable.

Este tipo de diseño también fue utilizado por Lane-Clayton, en 1926, en un reporte sobre factores reproductivos y cáncer de mama. Sin embargo, es hasta los años cincuenta cuando se identifica como un diseño epidemiológico específico, en los trabajos reportados por Cornfield, y Mantel y Haenszel; estos autores proporcionaron las primeras bases metodológicas y estadísticas para su aplicación y análisis.

Consisten en estudios observacionales, en el que no se manipula el factor o variable de estudio, sino que se observa lo que ocurre con ese factor en la realidad. Son analíticos ya que van más allá de la búsqueda de patrones y compara al menos dos grupos, no se limita solo a describirlos. Son a la vez estudios longitudinales, ya que no dan un corte en el tiempo, sino que analizan un periodo más o menos largo de la enfermedad del sujeto y la dirección de este análisis es hacia atrás (retrospectivos)<sup>10,11</sup>. También se podría decir que lo que se observa es la du-

ración de la exposición a un factor de riesgo o la duración de un periodo de latencia entre la exposición al factor de riesgo y el desenlace.

Se conocen también como estudios de casos-testigo, casos-comparación, retrospectivos, o trhoc (cohort al revés).

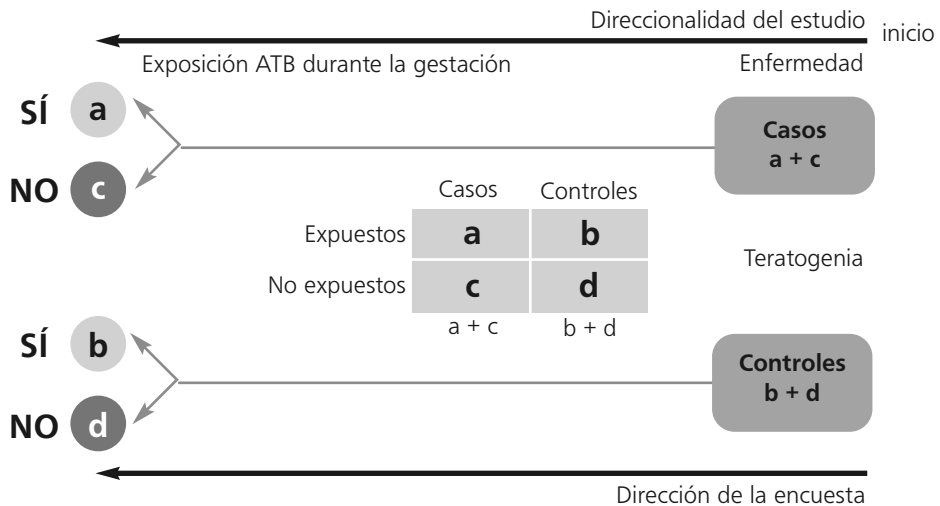
Este tipo de estudio identifica a personas con una enfermedad (u otra variable de interés) que estudiemos y los compara con un grupo control apropiado que no tenga la enfermedad. La relación entre uno o varios factores relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles. Por tanto, se definen dos grupos de individuos, seleccionados en función de si presentan o no una enfermedad, y en los que se compara presencia de una exposición previa o concurrente a uno o más factores de riesgo<sup>10</sup>.

A este tipo de estudio, que es de los más utilizados en la investigación, se le podría describir como un procedimiento epidemiológico analítico, no experimental, con un sentido retrospectivo, ya que partiendo del efecto se estudian sus antecedentes, en el que se seleccionan dos grupos de sujetos llamados casos y controles según tengan o no la enfermedad.

La descripción de este tipo de estudio conlleva varios elementos de importancia como la selección de los casos y de los controles, la relación entre ellos y el tipo de encuesta o investigación específica para determinar o no la exposición al factor de riesgo. El muestreo o selección de los sujetos se hace en relación con la enfermedad o efecto. Se parte de dos grupos de sujetos, unos padecen la enfermedad (son los casos) y otros carecen de ella (son los controles). La direccionalidad del estudio es hacia atrás sobre las características que en principio puedan guardar relación con la enfermedad (Tabla 3).

**TABLA 3.**  
**DIAGRAMA DE UN ESTUDIO DE CASO CONTROL QUE EVALUA EL RIESGO DE APARICIÓN DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y LA EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO.**

**ECC: ESQUEMA BÁSICO**



Fuente: Dra. Dulce María Calvo

Se enfatiza que al realizar un estudio de casos y controles son componentes fundamentales: la correcta selección de los casos y más en concreto de los controles, así como las fuentes de información sobre la exposición y la enfermedad.

**¿Como deben ser los controles y para que son necesarios?**

- a. Su función es estimar la proporción de exposición esperada en un grupo que no tiene la enfermedad.
- b. Deben ser representativos de la población de donde provienen los casos. Los casos y los controles no deben entenderse como dos grupos representativos de dos poblaciones distintas, sino como dos grupos que proceden de una misma población.

Para la selección de los controles hay que tener en cuenta algunas características:

- Deben presentar las mismas características que los casos, excepto que no padecen la enfermedad o problema de salud en estudio.
- Los controles deben ser comparables a los casos en el sentido de haber tenido la misma probabilidad de haber estado expuestos.
- Debemos obtener las mismas informaciones, con la misma metodología, que los casos.
- En ambos grupos (casos y controles) debemos eliminar el efecto posible de otros factores diferentes.
- Es importante (si es posible) ignorar la identidad de los casos y de los controles, con el objetivo de eliminar los sesgos.

Para la selección de los casos debemos tener en cuenta algunos elementos:

- a. Establecer de forma clara y explícita la definición de la enfermedad y los criterios de inclusión.
- b. Definición de caso: por criterios clínicos, de laboratorio, epidemiológicos, etc.

Este puede clasificarse en sospechosos, probable o confirmado; pueden además definirse la existencia de formas leves, severas o ambas.

- c. Se recomienda seleccionar a los casos conforme se diagnostican y aparecen en el sistema de registro utilizado, es decir, la población de casos queda compuesta principalmente por casos incidentes o casos nuevos de diagnóstico reciente. Es decir, se prefieren casos incidentes ya que los casos prevalentes cambian sus hábitos en relación con la exposición.

Los casos prevalentes pueden ser los sobrevivientes de casos incidentes y la supervivencia puede estar relacionada con la exposición.

Para seleccionar casos y controles se utilizan diversas fuentes: fuentes hospitalarias, consultas médicas, población general, población de zonas geográficas concretas, registros diversos, grupos con características especiales, etc. Los sesgos más frecuentes en este tipo de estudios suelen ser debidos al observador,

fundamentalmente en la selección de los sujetos de estudio.

Otro elemento importante es la determinación del número de casos y controles. Si la cantidad de personas en un grupo (casos) es limitado, un aumento en el otro grupo, eleva la potencia estadística. Los aumentos de la razón de controles por cada caso, incrementan la potencia estadística hasta que se alcanza una razón de 4 controles por cada caso. Por encima de 4, las ganancias en potencia suelen ser muy pequeñas. Por tanto el número de controles debe ser entre 2 y 4 por cada caso.


Los datos habitualmente se reflejan en una tabla 2 x 2, que permiten establecer el estimador de riesgo (Tabla 4).

Para establecer la relación causal entre el factor de riesgo y una enfermedad en el estudio de cohorte, es conveniente evaluar la fuerza de asociación y la significación estadística.

Para determinar la fuerza de asociación, en lugar del método de estimación del riesgo relativo, y el cálculo de RR en estudios donde no se dispone de medidas de incidencia (se muestrea resultado no exposición) no se puede calcular directamente el RR, sino que se estima el OR, conocido como razón de productos cruzados, razón de disparidad, proporción de desigualdades, cociente de probabilidades relativas, oportunidad relativa.

**TABLA 4.**  
**TABLA TETRACÓRICA O DE 2 X 2, CUYA FLECHA INDICA EL SENTIDO RETROSPECTIVO DEL ANÁLISIS DE LA ENFERMEDAD A LOS FACTORES CAUSALES.**

<b>Exposición al factor de Riesgo</b>	<b>Enfermos (casos)</b>	<b>No enfermos (controles)</b>	<b>Total</b>
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d



Fuente: Dra. Dulce María Calvo

Para ello se procede con los siguientes cálculos:

$$\text{Probabilidad de exposición entre los casos} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Probabilidad de exposición entre los controles} = \frac{b}{b + d}$$

Entonces las posibilidades (Odds) de tener una exposición en el grupo que tiene la enfermedad en comparación con los que no tiene la enfermedad se calcula:

$$\frac{\frac{a}{a + c}}{\frac{b}{b + d}} = \frac{a}{a + c} \cdot \frac{b + d}{b} = \frac{ab + ad}{ab + cb}$$

$$\text{OR} = \frac{ad}{bc}$$

Las opciones de valores son:

- OR > 1 cuando la exposición es más en el grupo con la enfermedad
- OR < 1 cuando la exposición es menos en el grupo con la enfermedad
- OR=1 no existen diferencias entre la exposición en el grupo control y los casos

La figura 6 muestra un ejemplo de diseño de caso control de la evaluación de la existencia de malformaciones congénitas y el consumo de medicamentos en el embarazo<sup>12</sup>.

### Ventajas de los estudios de casos y controles

- Útiles para estudiar problemas de salud poco frecuentes.
- Indicados para el estudio de enfermedades con un largo periodo de latencia.

**FIGURA 6.**  
EJEMPLO DE ESTUDIO QUE EVALUÓ LA ASOCIACIÓN ENTRE LA APARICIÓN DE TERATOGENIA Y EL USO DE DIFERENTES TIPOS DE ANTIBIÓTICOS DE ABRIL 1976 A SEPTIEMBRE 1996, MADRID.

ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS (J01) EN 1ER TRIMESTRE						
Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	No	% Esp	% Grupo	No	% Esp	% Grupo
Antibióticos sin especificar	229	0,94	20,63	181	0,75	20,62
Tetraciclinas	23	0,09	2,07	16	0,07	1,82
Cloranfenicol	0	0,00	0,00	1	0,00	0,11
Penicilinas de amplio espectro	609	2,49	54,86	461	1,92	52,51
Cefalosporinas	29	0,12	2,61	21	0,09	2,39
Macrólidos y lincosamidas	111	0,45	10,00	98	0,41	11,16
Penic.medio y red. espectro	64	0,26	5,77	55	0,23	6,26
Aminoglucósidos	15	0,06	1,35	11	0,05	1,25
Penic. reducido espectro	9	0,04	0,81	1	0,00	0,11
Rifampicinas	4	0,02	0,36	2	0,01	0,23
Otros antibióticos exc. sulfamidas	61	0,25	5,50	50	0,21	5,69

Fuente: Modificado de Pavón de Paz M. Estudio caso-control del potencial efecto teratogénico de los antibióticos: uso racional de antibióticos durante la gestación. Madrid. Universidad Complutense de Madrid; 2003.

- Suelen exigir menos tiempo y ser menos costosos que los estudios de cohorte
- Caracterizan simultáneamente los efectos de una variedad de posibles factores de riesgo del problema de salud que se estudia.
- No es necesario esperar mucho tiempo para conocer la respuesta. Requiere de menor número de sujetos en quienes se puede profundizar.
- Estima cercanamente el riesgo relativo verdadero, si se cumplen los principios de representatividad, simultaneidad y homogeneidad.

## Desventajas

- Especialmente susceptible a sesgos porque la población en riesgo a menudo no está definida (a diferencia de los estudios de cohorte).
- Los casos seleccionados por el investigador se obtienen a partir de una reserva disponible.
- Es difícil asegurar la comparabilidad de factores de riesgo poco frecuentes.
- Pueden generar frecuentemente sesgos de información, debido a que la exposición –en la mayoría de los casos– se mide, se reconstruye o se cuantifica, después del desarrollo de la enfermedad.
- Se puede introducir un sesgo de selección, si la exposición de interés determina diferencialmente la selección de los casos y los controles.
- El riesgo o la incidencia de la enfermedad no se puede medir directamente, porque los grupos están determinados no por su naturaleza sino por los criterios de selección de los investigadores.
- Si el problema de salud en estudio es muy prevalente (mayor de 5%), la razón de

momios no ofrece una estimación confiable del riesgo relativo.

- No sirven para determinar otros posibles efectos de una exposición sobre la salud, porque se ocupan de un solo resultado.
- Inapropiados cuando la enfermedad bajo estudio se mide en forma continua.

Los principales sesgos que afectan este tipo de estudio son el de selección, de información, confusión y de no respuesta<sup>11</sup>.

**Sesgo de selección.** Se produce cuando los casos y los controles son seleccionados de manera sistemáticamente diferente en relación con la posibilidad de que hayan estado expuestos a un fármaco. Los estudios de casos y controles que se basan en poblaciones hospitalarias, pueden también estar sujetos a sesgos de selección con relativa frecuencia. Esto ocurre cuando se selecciona como control otro grupo de padecimientos. Si la exposición en estudio se encuentra asociada con el grupo de padecimientos seleccionado para el grupo control siempre existirá la posibilidad de incurrir en sesgos de selección.

Este tipo de sesgo se puede introducir cuando el personal de campo conoce la hipótesis en estudio y realiza un esfuerzo mayor para lograr la participación de casos o controles con la exposición de interés.

Otro tipo de sesgo de selección es el que se puede introducir al estudiar casos prevalentes. Los casos prevalentes representan los sujetos con la enfermedad en estudio, que sobrevivieron hasta el momento en que se inicia la investigación y, en general, en este grupo hay alta proporción de sujetos que cursaron con la forma más benigna de la enfermedad. Si la exposición estuviese asociada no sólo con la ocurrencia de la enfermedad, sino también con la supervivencia, el uso de casos prevalentes podría conducir a conclusiones erróneas sobre la relación entre exposición y enfermedad.

**El sesgo de información.** Se produce si la información sobre la exposición a fármacos se obtiene de una manera sistemáticamente diferente en los casos, en comparación con los controles. La diferencia puede producirse, bien porque el investigador obtiene la información de un modo asimétrico, o bien porque los casos y los controles suministran la información al investigador de un modo diferente. En el ejemplo sobre focomelia y talidomida se refiere un posible sesgo de este tipo. Para los casos, cuando la madre decía no haber tomado el producto estudiado, se pusieron en marcha diversos mecanismos (visitas al médico, al farmacéutico o a familiares, segunda entrevista con la madre, etc.), hasta que reconocía haberlo tomado. Las madres «controles» fueron entrevistadas en otros centros, presumiblemente con otra técnica.

**Sesgo por presencia de factores de confusión.** Este tipo de sesgo puede ser el motivo de error más difícil de identificar en los estudios epidemiológicos no experimentales, tanto de cohortes como de casos y controles. El sesgo por factores de confusión aparece cuando algún factor está en relación con la exposición y también, aunque independientemente, con el resultado (enfermedad o no enfermedad). Así, por ejemplo, es bien sabido que la diabetes se asocia a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. En consecuencia, si en el análisis no se tiene en cuenta el efecto de la diabetes, se podría identificar una asociación no causal entre uso de antidiabéticos y enfermedades cardiovasculares.

En las descripciones de estudios de casos y controles que se hacen a continuación se dan ejemplos de cómo valorar el problema de la posible presencia de factores de confusión de los resultados.

La presencia de sesgos puede dar lugar bien a una infravaloración o bien a una supervaloración del valor del riesgo relativo o de la razón de ventajas (OR).

**Sesgo de clasificación.** Depende de los criterios para definir el caso. Si los criterios no tienen capacidad para diferenciar si un sujeto es caso o no, entonces puede incurrirse en error al clasificar. Ejemplo: diagnóstico clínico versus confirmación de laboratorio para enfermedades de transmisión sexual. Otro ejemplo: ELISA o Western-Blot para diagnóstico de VIH. Se contrarresta usando métodos de clasificación que tengan una capacidad de clasificar conocida.

**Sesgo de no respuesta.** Al investigar algunos problemas de salud no es posible ubicar a todos los seleccionados ó algunos rechazan participar en el estudio. Los rechazos seleccionados o difíciles de ubicar pueden tener características significativamente distintas de los participantes.

Hasta aquí el análisis de los diferentes tipos de estudios como base para realizar una prescripción razonada tomando en consideración los elementos de eficacia y seguridad.



## BUSCANDO LA EVIDENCIA PARA HACER UN USO APROPIADO: PRINCIPALES FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS. ¿DÓNDE Y CÓMO GESTIONAR LA INFORMACIÓN QUE NECESITAMOS?

Se puede entender por información la significación que adquieren los datos como resultado de un proceso consciente e intencional de adecuación de tres elementos: los datos del entorno, los propósitos y el contexto de aplicación, así como la estructura de conocimiento del sujeto<sup>13</sup>.

Informar es, conceptualmente, suministrar al receptor los elementos necesarios para construir una "forma", una configuración mental en torno a algo o alguien. Cuando esos elementos son analizados, se transforman en conocimientos.

La sociedad actual se reconoce como la «Sociedad de la información». No es ahora sino desde los años 70, que la información adquirió una importancia fundamental, no sólo en el intercambio científico, sino también en las economías de los países, en la política, en fin, en toda la sociedad.

Este escenario se caracteriza porque la información toma un lugar trascendental en la sociedad. En ella se produce un viraje de la industria de los bienes materiales hacia la industria de los bienes intangibles, sin que los primeros pierdan totalmente su valor. Otra de las peculiaridades es «los continuos

avances científicos (bioingeniería, nuevos materiales, microeléctrica) y por la tendencia a la globalización económica y cultural, un gran mercado mundial, pensamiento único neoliberal, apogeo tecnológico, convergencia digital de toda la información. Presenta una difusión masiva de la informática, la telemática y los medios audiovisuales de comunicación en todos los estratos sociales y económicos, por medio de los cuales nos proporciona: nuevos canales de comunicación (redes), e inmensas fuentes de información; potentes instrumentos para el proceso de la información; nuevos valores y pautas de comportamiento social; nuevas simbologías, estructuras narrativas y formas de organizar la información, configurando así nuestras visiones del mundo en que vivimos e influye por tanto, en nuestros comportamientos»<sup>14</sup>.

El surgimiento del término gestión del conocimiento tiene mucho que ver con la llegada de esta era de la información. Es recurrente el término "Sociedad de la Información", al ser visible el paso de las sociedades industriales a las posindustriales y del conocimiento, donde el factor esencial de progreso es este último. Esta nueva sociedad, con organizaciones basadas en el aprendizaje, cuyo capital máspreciado es el ser humano, es el punto en el cual las grandes compañías planifican sus productos en función de la gestión del conocimiento y de la viabilidad para su obtención.

La gestión del conocimiento se reconoce como proceso sistemático e integrador de coordinación de las actividades de adquisición, creación, almacenaje y comunicación de la información. También como el conjunto de actividades realizadas con el fin de utilizar, compartir, conservar y desarrollar los conocimientos de una organización y de los individuos que en ella trabajan, encaminándolos a la mejor consecución de sus objetivos.

El sector salud también ha sido influenciado por los conceptos de gestión del conocimiento

y su propósito como “gran empresa” es la salud, es por lo tanto, mejorar la calidad de las prestaciones sanitarias, valiéndose entre otras cosas, de la formación permanente de dichos profesionales.

Es necesario gestionar conocimiento en salud debido a la demanda social de una mayor efectividad y eficiencia en el manejo de la salud y la no total solidez, sobre todo metodológica, de un cuerpo importante de las investigaciones médicas<sup>15</sup>.

Otros factores acuciantes son<sup>15</sup>:

- La falta de habilidad de los profesionales para analizar de manera crítica las publicaciones científicas. La no adquisición por parte de la mayoría de los profesionales de las habilidades necesarias para la realización de búsquedas adecuadas en la literatura durante su formación de pregrado.
- La difícil aplicación y enseñanza de un juicio crítico para juzgar la calidad de la información recuperada y extraer de ella la esencial.
- La necesidad de relacionar la información consultada con cada paciente y caso específico, así como hallar los datos y experiencias (know how) para su aplicación.
- La insatisfacción de los clínicos con los productos y servicios de información existentes.
- La creciente producción de nuevos conocimientos médicos.
- Profesionales de la información con desempeño limitado al centrar su atención en los recursos físicos de la organización.
- Brecha entre los contenidos que se ofrecen y los realmente necesarios.

Las necesidades de información clínica son de especial importancia porque ellas se relacionan directamente con los propósitos de

un sistema de salud, el cuidado y tratamiento de los pacientes. En salud las necesidades de información clínica son diferentes de aquellas relacionadas con la investigación, la educación y la administración porque los clínicos requieren de un rápido acceso a conocimientos sólidos y prácticos aplicables en el cuidado de los pacientes. Es de particular interés el impacto de la información en la toma de decisiones clínicas, el cuidado de los pacientes, los cursos de la acción médica, así como la seguridad y confianza de las acciones y decisiones.

## DIFERENTES FUENTES DE INFORMACIÓN

La información sobre medicamentos y, específicamente, sobre terapéutica, no es de fácil acceso; puede no estar correctamente clasificada ni agrupada, existen dificultades en su calidad metodológica; en ocasiones es excesiva y difícil de evaluar. La ausencia de tiempo para leer, analizar e interpretar la información sobre terapéutica es un problema inherente a todo el sistema de salud público y privado.

¿Qué tipo de información es necesaria?. La toma de decisiones a la hora de instaurar un tratamiento hace que los médicos requieran información para resolver cuestiones relacionadas con la práctica clínica, se requieren datos sólidos sobre los cuales soportar el curso de sus acciones y por tanto, sus decisiones.

La información debe estar disponible, ya sea en formato digital o impreso, viable para ser utilizada, responder a problemáticas complejas relacionadas con problemas generados en las consultas de pacientes y se debe referenciar la base de datos de gran tamaño y validez. El más grave problema hoy, es además de la falta de información, la falta de destreza en el análisis de la información y sobre todo qué hacer con la información obtenida<sup>16,17</sup>.

A esto se añade que los conocimientos sobre los medicamentos y su prescripción cambian, continuamente. Se produce la introducción de nuevos fármacos en el mercado y aparecen nuevas informaciones sobre la mayor experiencia de uso de los ya existentes. Los efectos indeseados de los medicamentos ya disponibles se conocen cada vez mejor y se establecen nuevas indicaciones y maneras de usarlos. Por lo que es difícil el acceso y seguimiento de toda esa información.

A continuación se presenta una de las clasificaciones más empleadas para las fuentes de información, según la forma de entrar en contacto con estas, existen otras clasificaciones, pero esta se considera de mayor utilidad a la hora de orientarse en la búsqueda.

Las fuentes de información médica pueden clasificarse en tres categorías: primarias, secundarias y terciarias.

### Publicaciones primarias

Son los artículos en revistas científicas y los estudios inéditos. Recopilan datos originales, es decir, estudios de investigación. Pueden ser artículos originales, ya sean amplios o breves, casos clínicos, o cartas de investigación, entre otros.

Se pueden obtener de revistas y servicios (electrónicos o de otro tipo) que proporcionan

los artículos completos. Un artículo original contiene la información más completa sobre el asunto del que trata, el lector puede conocer todos los datos y métodos del estudio, y por consiguiente, sacar sus propias conclusiones<sup>13,16,17</sup>.

Entre sus desventajas están que el lector debe disponer de suficiente tiempo para leer y evaluar el artículo, y tener los conocimientos necesarios para evaluarlo y comparar la información que contiene con la de otros artículos.

Los estudios primarios pueden localizarse en los sitios de revistas como muestra la figura 7.

### Publicaciones secundarias

Son servicios de indización y resumen, proporcionan reseñas de artículos. Recogen referencias bibliográficas y/o resúmenes que se publican en la literatura científica, a su vez, se clasifican en:

- a) **Sistemas de índices:** contienen únicamente las referencias bibliográficas de los artículos.
- b) **Sistemas de resúmenes o abstracts:** además de la referencia bibliográfica, contienen un resumen de cada artículo.

Este tipo de información se publica, habitualmente, en boletines de noticias, bases de datos en CD-ROM y servicios en línea, como el de The Cochrane Library. La principal ventaja de este tipo de fuentes de información es que la información es accesible, fácil de leer y en corto tiempo podemos acceder a varias publicaciones sobre el tema de búsqueda. Una posible desventaja es el tiempo que transcurre desde la publicación de la información original hasta su publicación posterior en un boletín de noticias o servicio de resúmenes, el tiempo que consume el profe-

**FIGURA 7.**  
MUESTRA DE SITIOS DONDE LOCALIZAR ESTUDIOS ORIGINALES O PRIMARIOS

Estudios primarios

<http://www.who.int/hinari/es/>



<http://highwire.stanford.edu/>



British medical journal <http://www.bmi.com>  
 JAMA <http://jama.ama-assn.org>  
 The Lancet <http://www.thelancet.com>  
 NEJM <http://www.nejm.org/content/index.asp>  
 Free medical journals  
<http://www.freemedicaljournals.com>

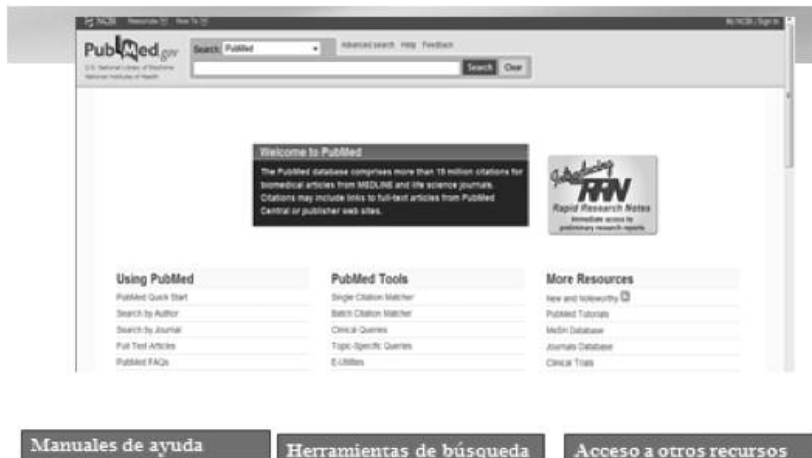


Scientific Electronic Library Online

<http://www.scielo.isciii.cu/scielo.php>

Fuente: Dra. Dulce María Calvo

**FIGURA 8.**  
IMAGEN DE LA INTERFAZ PUBMED, BASE DE DATOS DE INNUMERABLES RECURSOS.



<http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Fuente: Dra. Dulce María Calvo

sional en consultar todo el gran volumen de información que estas ofrecen, la habilidad de búsqueda que se necesita y que en ocasiones no permite entrar por identificación al producto.

Les proponemos dos búsquedas en dos bases de datos de las más reconocidas. PubMed, es un proyecto desarrollado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM). Permite el acceso a bases de datos bibliográficas compiladas por la NLM: MEDLINE, PreMEDLINE (citas enviadas por los editores), Genbak y Complete Genoma.

Medline contiene sub-bases como AIDS, Bioethics, Complementary Medicine, Core Clinical Journals, Dental Journals, Nursing Journals y PubMed Central. MEDLINE es la base de datos más importante de la NLM abarcando los campos de la medicina, enfermería, odontología, veterinaria, salud pública y ciencias preclínicas y actualmente contiene más de 11 millones de referencias bibliográficas de artículos de revistas desde el año 1966 (Figura 8).

**FIGURA 9.**  
**BASE DE DATOS PUBMED Y LA RECUPERACIÓN DE INFORMACIÓN SOBRE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.**

The screenshot shows the PubMed search results page for the query "Community acquired pneumonia AND therapy". The search results are displayed on page 1 of 265, sorted by "Recently Added". The first three results are:

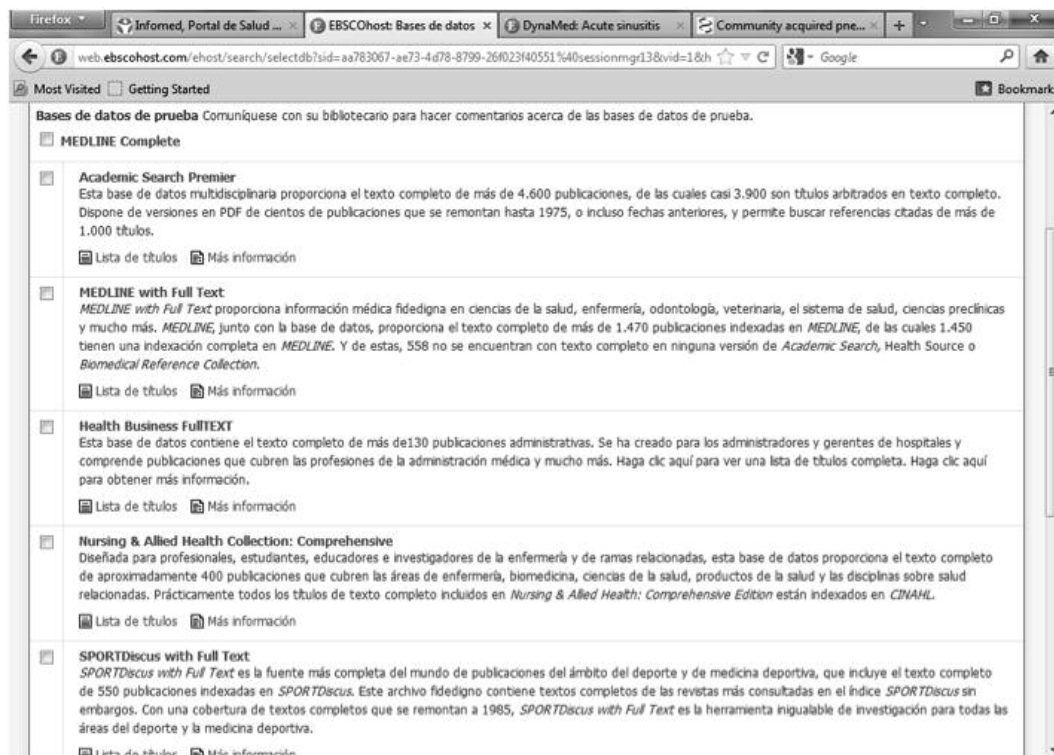
- Review Melloidosis and the Kidney.** Jabbar Z, Currie BJ. *Nephrology (Carlton)*. 2012 Dec 21. doi: 10.1111/nep.12024. [Epub ahead of print] PMID: 23279670 [PubMed - as supplied by publisher] [Related citations](#)
- Clinical stability and switch therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia: are we there yet?** Ramirez JA. *Eur Respir J*. 2013 Jan;41(1):5-6. doi: 10.1183/09031936.00093112. No abstract available. PMID: 23277515 [PubMed - in process] [Related citations](#)
- Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project.** Wiemken T, Peyrani P, Bryant K, Kelley RR, Summersgill J, Arnold F, Carrico R, McKinney WP, Jonsson C, Carrico K, Ramirez J. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Dec 30. [Epub ahead of print] PMID: 23274861 [PubMed - as supplied by publisher] [Related citations](#)

Additional results include "An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant..."

The interface includes filters for article types (Clinical Trial, Review, etc.), text availability (Abstract available, Full text available), publication dates (5 years, 10 years, Custom range...), and species (Humans, Other Animals). It also features a "Results by year" bar chart and a section for "Titles with your search terms" with links to related articles in PubMed Central.

Fuente: Dra. Dulce María Calvo

**FIGURA 10.**  
IMAGEN DE LA BASE DE DATOS EBSCO Y LAS DIFERENTES SUB-BASES EN ELLA CONTENIDAS.



Fuente: Dra. Dulce María Calvo

Busquemos en ella el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, como se observa con el uso de estas palabras hemos encontrado 5289 resúmenes indexados en esta base (Figura 9).

Por ejemplo, en EBSCO, base de datos que ofrecen textos completos, índices y publicaciones periódicas académicas que cubren diferentes áreas de las ciencias y humanidades.

Sus colecciones están disponibles a través de EBSCOhost, que es un sistema en línea que combina un contenido de gran calidad en una página atractiva, con herramientas únicas de búsqueda y recuperación de información. Los resultados de las búsquedas ofrecen enlaces a los textos completos de los artículos. EBSCO, presenta más de 282,000 artículos de revistas, teniendo una relación activa con más de 60, 000 editores de todo el mundo. Presenta una interfaz de búsqueda y recuperación para los documentos llamada EBSCOhost accesible en línea a través de INTERNET, dentro de la cual podemos seleccionar distintas bases de datos, para utilizar en cualquier recuperación de información científica, principalmente a texto completo. Incluye las siguientes bases como se observa en la Figura 10.

## Publicaciones terciarias

Contienen una recopilación seleccionada, evaluada y contrastada de la información publicada en los artículos originales. Están constituidas por libros, formularios, compendios, bases de datos a texto completo y artículos de revisión. Habitualmente, fuentes de información muy buenas si se basan en fuentes de elevada reputación y actuales. Tienen como ventaja, que la información se puede leer y asimilar en relativamente poco tiempo, porque toda la información está contenida en un solo volumen. Las desventajas son la imposibilidad de acceder a las fuentes de información originales, el sesgo que introducen los autores de los textos y la pérdida de actualidad que sufre la información, debido al largo tiempo que transcurre hasta que se publica el texto y que en muchas ocasiones están redactados en un lenguaje académico.

Otras fuentes de información terciaria son las Guías para la Práctica Clínica (GPC) y los Boletines de Información Terapéutica (BIT). Estas publicaciones, generalmente, presentan alta calidad, ofrecen información sintetizada y los resultados de los estudios en forma de resúmenes o revisiones; sin embargo, no poseen información general de fármacos,

se centran en temas muy específicos y no siempre están actualizadas<sup>16</sup>.

Pasaremos a ejemplificar brevemente algunos de los tipos de fuentes terciarias:

Dentro de las fuentes terciarias se encuentran libros y bases de datos ampliamente utilizadas como Martindale The Extra Pharmacopoeia, Micromedex, Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, etc. Los manuales, formularios, libros impresos y electrónicos se incluyen dentro de esta categoría, como Las bases farmacológicas de Goodman y Gilman y el Drug treatment de Avery, el Side effects of drugs de Meyer es otro libro a destacar, por recopilar una amplia y sólida información sobre efectos secundarios.

También los diversos vademécum comerciales que circulan en diversos países son parte de estas fuentes terciarias pero cuya utilidad es limitada, aun cuando permite identificar las diferentes marcas comerciales que circulan en el mercado, las presentaciones y composición, además del precio, pero carecen de una revisión profunda de los contenidos<sup>17</sup>.

A continuación les mostramos un cuadro resumen de las principales fuentes terciarias de utilidad en el área de medicamentos (Tabla 5).

TABLA 5. EJEMPLOS DE TIPOS DE FUENTES TERCIARIAS Y SUS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS.		
Fuentes terciarias	Tipo de información	Comentarios
Martindale. The Extra Pharmacopoeia		<ul style="list-style-type: none"><li>• Medicamentos comercializados y en fase de investigación a nivel mundial.</li><li>• Abarca también productos homeopáticos, plantas medicinales, conservantes, medios de diagnóstico, colorantes y productos de medicinas alternativas.</li><li>• Se edita cada tres años aprox.</li><li>• Contiene referencias bibliográficas.</li></ul>
American Hospital Formulary Service Drug Information	Monografías completas de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medicamentos comercializados en EE.UU.</li><li>• Edición anual.</li><li>• No contiene referencias bibliográficas.</li></ul>
Drugdex®– Micromedex		<ul style="list-style-type: none"><li>• Revisiones muy amplias de todos los aspectos de los medicamentos.</li><li>• Principalmente fármacos comercializados en EE.UU., aunque incluyen algunos comercializados en otros países.</li><li>• Actualización trimestral.</li><li>• Contiene referencias bibliográficas.</li></ul>

**TABLA 5.****EJEMPLOS DE TIPOS DE FUENTES TERCIARIAS Y SUS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS (CONTINUACIÓN)**

<b>Fuentes terciarias</b>	<b>Tipo de información</b>	<b>Comentarios</b>
USP Drug Information for the Health Care Professional	Monografías completas de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisiones muy amplias de los medicamentos.</li> <li>• Medicamentos comercializados en EE.UU. • Edición anual.</li> <li>• No contiene referencias bibliográficas.</li> </ul>
Drug Facts and Comparisons	Monografías completas de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos comercializados y en fase de investigación en EE.UU. • Actualización mensual. • No contiene referencias bibliográficas.</li> </ul>
Catálogo de Especialidades Farmacéuticas	Monografías completas de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos comercializados en España. • Edición anual.</li> <li>• No contiene referencias bibliográficas.</li> </ul>
Meyler's Side Effects of Drugs	Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Libro de referencia sobre reacciones adversas. Contiene efectos adversos a medicamentos, plantas medicinales, conservantes, medios de diagnóstico, productos de medicinas alternativas. • Se edita cada cuatro años, pero anualmente se publica una adenda (Side Effects Drugs Annual). • Contiene referencias bibliográficas.</li> </ul>
British National Formulary	Monografías de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos comercializados en el Reino Unido. Buenos apéndices: medicamentos en insuficiencia renal, insuficiencia hepática, embarazo, lactancia, recomendaciones al paciente... • Edición semestral. • No contiene referencias bibliográficas.</li> </ul>
Hansten. Drug Interactions. Analysis and Management	Interacciones de riesgo, mecanismo, evaluación clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Libro de referencia sobre interacciones. incluye: resumen de la interacción, factores de riesgo, mecanismo, evaluación clínica, medicamentos relacionados, significación clínica de la interacción, medidas a tomar. • Contiene referencias bibliográficas. • Actualización trimestral.</li> </ul>
Avery's Drug Treatment	Terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edición cada 3-4 años. • Contiene referencias bibliográficas.</li> </ul>
Trissell. Handbook of Injectable Drugs	Estabilidad/compatibilidad de mezclas intravenosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatibilidad de mezclas intravenosas. • Libro de referencia sobre mezclas intravenosas. • Contiene referencias bibliográficas.</li> </ul>
Briggs. Drugs in Pregnancy and Lactation	Medicamentos en el embarazo y la lactancia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Libro de referencia sobre embarazo y lactancia.</li> <li>• Amplia descripción de series de casos de utilización de cada fármaco durante embarazo y lactancia. • Calificación de la FDA en el embarazo. • Recomendaciones de la Sociedad Americana de Pediatría en lactancia.</li> </ul>
Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics	Farmacología/terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edición cada cuatro años. • Amplias monografías de los principios activos. • Contiene referencias bibliográficas.</li> </ul>
Mandell. Principles and Practice of Infectious Diseases	Antibioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Libro de referencia sobre antibioterapia. • Incluye tratamiento de elección de las distintas infecciones.</li> <li>• Contiene referencias bibliográficas.</li> </ul>
Clinical Evidence	Medicina basada en la evidencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción de las diferentes patologías y de sus tratamientos (basados en la evidencia). • Actualización cada seis meses. • Contiene referencias bibliográficas.</li> </ul>
Evans. Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring	Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite resolver la mayoría de las dudas de farmacocinética que se presentan.</li> </ul>

Fuente: Cristina Agudo Pascual, Íñigo Aizpuralmaz, Julia Fernández Uría, Susana Fernández Gallastegui. Fuentes de información de medicamentos. Bases de datos biomédicas. Internet. En: Manual del Farmacéutico.



Hemos hablado de los Boletines de información como otras fuentes terciarias de información; éstos se caracterizan por una elevada calidad de la información, alto poder de síntesis y, en muchos casos, su periodicidad. Éstos pueden ser un elemento valioso para difundir información sobre fármacos y cuya política o formato garantiza su influencia en el uso apropiado de medicamentos<sup>16</sup>.

Su transparencia, independencia editorial, frecuencia de actualización, evaluación imparcial y no sesgada de la información, la discusión de temas controversiales con la industria o posiciones gubernamentales sobre medicamentos y la crítica de elementos publicitarios, la familiaridad con los contextos locales y los sistemas de salud (leyes, clientes, políticas y prácticas) unidos al conocimiento práctico de su cultura e historia los convierte en elementos claves como estrategia informativa para lograr una práctica clínica de calidad.

El objetivo fundamental de este tipo de publicación es ofrecer recomendaciones objetivas e independientes sobre medicamentos en sus aspectos de eficacia, seguridad y coste, así como orientar sobre cómo se deben utilizar los medicamentos y establecer su lugar en la terapéutica. Intentan transmitir información contrastada y apropiada sobre la utilización de medicamentos, versan sobre temas como la promoción de fármacos, la calidad de la información que se pone a disposición de los prescriptores y pacientes, y las indicaciones oficiales de los principios activos<sup>16,19</sup>.

Son publicaciones periódicas e independientes de la industria, de un número reducido de páginas, con información científica evaluada de forma sistemática, y con criterios de calidad, que se difunden en tiempo útil para la formación, información y toma de decisiones. En comparación con las presentaciones formales a grupos de personas, los boletines de noticias y boletines informativos tienen la

ventaja de que los médicos que disponen de poco tiempo pueden leerlos, cuando les convenga<sup>16,18</sup>. Poseen otros valores añadidos:

1. Permiten otorgar prioridad a problemas-enfermedades: más que enfocarse sobre un fármaco en particular o una enfermedad, estos proveen de la evidencia disponible de un medicamento en un marco epidemiológico y en relación con la realidad de la práctica clínica. Incluyen la discusión del tratamiento en la vida real y ofrecen sugerencias en el abordaje de la enfermedad.
2. Enfrentamiento a los problemas de la incertidumbre. Los boletines permiten aclarar a los prescriptores las recomendaciones que están basadas en las evidencias y orientarlos, cuando existan controversias o incertidumbres en el abordaje de problemas o uso de fármacos de forma contextualizada.
3. Establecer comunicación con los pacientes y el público. La proximidad y la alianza con los pacientes, al brindarle armas para incidir en la percepción, aceptabilidad y expectativas de los pacientes.
4. Brinda facilidades para auditar y monitorear los problemas relacionados con medicamentos.

Pueden existir diferentes tipos, atendiendo a las características de los temas tratados (terapéutica de diversas enfermedades, fármaco-vigilancia, fármaco-economía, farmacocinética y legislación), en el ámbito de difusión (atención primaria, especializada, gestores, etc.) y las entidades editoras. Existe una variedad de estos boletines en Internet y orígenes heterogéneos, según el estilo asumido por sus editores, pudiendo encontrar desde adaptaciones literales de las versiones impresas con acceso variable a sus contenidos, hasta los exclusivamente electrónicos y solo disponibles en línea. Algunos ejemplos de boletines se ilustran en la tabla 6.

**TABLA 6.**  
EJEMPLOS Y DIRECCIONES WEB DE BOLETINES DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA Y FARMACOVIGILANCIA.

1.1.1 TERAPÉUTICA	1.1.2 DIRECCIÓN ELECTRÓNICA
AIS	<a href="http://www.aisnicaragua.org">http://www.aisnicaragua.org</a>
Australian Prescriber	<a href="http://www.australianprescriber.com/">http://www.australianprescriber.com/</a>
Boletín de Información fármaco-terapéutica de Navarra	<a href="http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/">http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/</a>
Boletín de Información Terapéutica para la APS	<a href="http://www.cdfc.sld.cu/boletines-atencion-primaria-de-salud">http://www.cdfc.sld.cu/boletines-atencion-primaria-de-salud</a>
Butlletí D'información terapèutica Server Catalá de la Salut, Barcelona	<a href="http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm">http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm</a>
Boletín Terapéutico Andaluz (CADIME)	<a href="http://www.cadime.es/es/boletines_publicados.cfm">http://www.cadime.es/es/boletines_publicados.cfm</a>
Drug and Therapeutic Bulletin	<a href="http://dtb.bmj.com/">http://dtb.bmj.com/</a>
Salud y fármacos	<a href="http://www.boletinfarmacos.org">http://www.boletinfarmacos.org</a>
Información Terapéutica del SNS	<a href="http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm">http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm</a>
Información Farmacoterapéutica Vasca (Infac)	<a href="http://euskadi.net/sanidad/cevime/infac.c.htm">http://euskadi.net/sanidad/cevime/infac.c.htm</a>
MeRec Bulletin	<a href="http://www.nice.org.uk/mpc/index.jsp">www.nice.org.uk/mpc/index.jsp</a>
The Medical Letter	<a href="http://www.themedicalletter.com/">http://www.themedicalletter.com/</a>
WHO drug information	<a href="http://www.who.int/druginformation">http://www.who.int/druginformation</a>
Worst Pill Best Pills	<a href="http://www.citizen.org/hrg/NEWSLETTERS/pillnews.htm">http://www.citizen.org/hrg/NEWSLETTERS/pillnews.htm</a>
La Revue Prescrire	<a href="http://www.prescrire.org">http://www.prescrire.org</a>
SEGURIDAD	DIRECCIÓN ELECTRÓNICA
Australian Adverse Drug Reactions Bulletin	<a href="http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm">http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm</a>
Butlletí Groc. ICF. Barcelona	<a href="http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_e.asp">http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_e.asp</a>
Canadian Adverse Reaction Newsletter	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index-eng.php">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index-eng.php</a>
MHRA (Regulating Medicines and medical Devices)	<a href="http://www.mhra.gov.uk/mhra/drugsafetyupdate">http://www.mhra.gov.uk/mhra/drugsafetyupdate</a>
Reactions Weekly	<a href="http://link.springer.com/journal/40278">http://link.springer.com/journal/40278</a>
The Uppsala monitoring Centre	<a href="http://www.who-umc.org">http://www.who-umc.org</a>
Who Pharmaceuticals Newsletter	<a href="http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/en/index.html">http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/en/index.html</a>

Fuente: Dra. Dulce María Calvo

**Las guías de la práctica clínica son un ejemplo de fuentes terciarias que contribuye a la toma de decisiones de los profesionales y los gerentes sanitarios.**

Éstas permiten palear las desigualdades en la asistencia sanitaria que se ofrece a la población con la elaboración y diseminación de las Guías de la Práctica Clínica (GPC).

Constituyen un conjunto de recomendaciones basadas en revisiones sistemáticas de la evidencia científica, con el objetivo de guiar a los profesionales sanitarios y pacientes en el proceso de toma de decisiones, para seleccionar las intervenciones (diagnósticas y terapéuticas) más adecuadas, en el abordaje de una condición clínica específica en unas circunstancias sanitarias concretas<sup>16,19,20</sup>.

A nivel internacional, existen diversos instrumentos y metodologías confeccionados por sociedades e instituciones productoras de

GPC, que contribuyen a la elaboración de GPC de calidad, conocido por sus siglas SIGN, NICE, Guía Salud así como AGREE que es un instrumento para evaluar la calidad de las guías de práctica clínica (evalúa el proceso de elaboración y el reporte). Cualquiera de estos instrumentos establece que las características deseables en una GPC son las siguientes:

1. Validez. Las recomendaciones propuestas son fruto de una revisión rigurosa de la evidencia científica y su aplicación consigue los resultados clínicos esperados (mejora sanitaria-coste).
2. Fiabilidad. Utilizando la misma metodología de elaboración e igual evidencia científica, otros grupos de profesionales establecen las mismas recomendaciones.
3. Reproducibilidad. Diferentes profesionales sanitarios las aplican de igual modo en contextos clínicos diferentes.
4. Flexibilidad. Quedan reflejadas todas las alternativas de manejo posible, y razonables. Se identifican claramente las situaciones donde las recomendaciones no se pueden aplicar de forma total o parcial.
5. Aplicabilidad. Adecuación al contexto clínico y a las poblaciones definidas, en la evidencia científica analizada. Las recomendaciones pueden llevarse a la práctica, teniendo en cuenta la estructura sanitaria y los recursos disponibles.
6. Claridad. Lenguaje asequible y formato adecuado al perfil de los usuarios potenciales. Precisión en los términos.
7. Multidisciplinaridad. En el proceso de elaboración, participan todos los grupos implicados en el tema objeto de la guía (médicos de atención primaria y asistencia especializada, enfermería, otros trabajadores sanitarios o no sanitarios, pacientes y organizaciones sanitarias).
8. Metodología explícita. Refleja, claramente, las personas que han intervenido en la

elaboración, así como los métodos empleados en la identificación de las evidencias y la elaboración de las recomendaciones.

9. Actualización-revisión programada. Aporta las últimas novedades y se incluye un calendario que garantiza la evaluación periódica de sus recomendaciones.
10. Independencia. No existen conflictos de intereses.

**Las guías válidas que diseminan las recomendaciones para tomar decisiones basadas en evidencias pueden conducir a cambios de la práctica clínica y mejores resultados para la salud de los pacientes.**

**Por el contrario, las guías de poca validez conducen al despilfarro de recursos en intervenciones inefectivas que pueden dañar la salud de los pacientes.**

**Por eso los sistemas de salud deben contar con profesionales entrenados en evaluar la calidad de las GPC.**

Las buenas GPC pueden producir diferentes impactos en los sistemas sanitarios, al ser garantía de eficiencia en los recursos sanitarios, calidad asistencial, idoneidad en la aplicación de las tecnologías sanitarias, equidad en la asistencia sanitaria, incorporar las nuevas evidencias científicas, protección judicial, gestión eficiente del conocimiento existente, formación continuada, y educación a la población.

En la actualidad, existe una intensa proliferación de GPC a nivel mundial, pero su calidad es variable. Por eso, los mismos instrumentos utilizados para su elaboración son empleados para ser evaluados. Estos pretenden aportar

un marco sistemático para la evaluación de la calidad de las GPC, con el propósito de ayudar a los profesionales que las elaboran, para que tengan una metodología estructurada y sistemática; a los proveedores de salud, para que las evalúen, antes de adoptar sus recomendaciones y a los gestores de los diferentes niveles de atención sanitaria para su uso en la práctica clínica.

Parte del problema también es que las GPC se basan en la "evidencia", entonces el problema no son solo la calidad de la evidencia, se suman los problemas de difusión de la evidencia, los problemas de conflictos de interés de quienes elaboran las guías, etc. Así, las guías no pueden ser mejores que la evidencia que las sustenta y a su vez la industria farmacéutica controla la evidencia científica en la que se basa la práctica médica<sup>21,22</sup>.

En la Tabla 7 les referimos un grupo de sitios donde pueden acceder a guías de la práctica clínica.

Por ejemplo si se trata de la temática de antibióticos pueden acceder a la GPC del SIGN sobre el tratamiento de la infección del tracto urinario en adultos, actualizada en julio del 2012, disponible en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/index.html>

Otro ejemplo de guía relacionada con el manejo de antibióticos es la compilada por el National Guideline Clearing house sobre el tratamiento de las infecciones del pie diabético, disponible en <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=37220&search=infections+disease>.

## OTRAS FUENTES

### Información de las empresas farmacéuticas

Se debe utilizar con precaución, porque presenta un sesgo a favor de los resultados po-

**TABLA 7.**  
EJEMPLOS DE GUÍAS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA Y DIRECCIONES ELECTRÓNICAS.

Tipo de recurso	Recurso	Dirección electrónica
Base de datos (BD) de guías en español	Guías clínicas de Fisterra. Catálogo de guías para la práctica clínica	<a href="http://www.fisterra.com/">http://www.fisterra.com/</a> <a href="http://www.guiasalud.es">http://www.guiasalud.es</a>
BD de guías en inglés	National Guideline Clearinghouse(NGC) Canadian Medical Association-INFOBASE (CMA) Medline (PubMed) Tripadabase	<a href="http://www.ngc.gov">http://www.ngc.gov</a> <a href="http://mdm.ca/">http://mdm.ca/</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez</a> <a href="http://www.tripdatabase.com/index.html">http://www.tripdatabase.com/index.html</a>
Sociedades que confeccionan GPC	American Family Physician Agency for Health Research and Quality(AHRQ) NICE (National Institute for Health and Care Excellence) New Zealand Guidelines Group (NZGG) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Primary Care Clinical Practice Guidelines  Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC)	<a href="http://www.aafp.org">http://www.aafp.org</a> <a href="http://www.ahrq.gov">http://www.ahrq.gov</a>  <a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a> <a href="http://www.nzgg.org.nz">http://www.nzgg.org.nz</a>  <a href="http://www.sign.ac.uk">http://www.sign.ac.uk</a> <a href="http://medicine.ucsf.edu/search/index.html?query=Primary+Care+Clinical+Practice+Guidelines&amp;x=0&amp;y=0">http://medicine.ucsf.edu/search/index.html?query=Primary+Care+Clinical+Practice+Guidelines&amp;x=0&amp;y=0</a> <a href="https://www.icsi.org/guidelines__more/">https://www.icsi.org/guidelines__more/</a>  <a href="http://www.samfyc.es/">http://www.samfyc.es/</a>

Fuente: Dra. Dulce María Calvo

sitivos, con el fin de fomentar las ventas. Estas fuentes de información, adaptadas generalmente a las necesidades de los diversos profesionales de la salud, pueden tomar la forma de artículos científicos en revistas profesionales, actas de simposios, boletines informativos o folletos distribuidos por representantes farmacéuticos. Esta información se debe ver siempre de forma crítica.

## Internet

Es una fuente de información farmacológica en rápida expansión. Aunque en muchos lugares del mundo los farmacéuticos o médicos pueden no tener acceso a Internet, es un recurso que se debe utilizar siempre que sea posible. No obstante, es preferible utilizar solo las fuentes que se han recomendado por otras fuentes reconocidas, por su seriedad, al publicar y comprobar la fuente de la información disponible en Internet, ya que la calidad de la información farmacológica obtenida de otras fuentes puede ser buena o deficiente.

La pregunta es, entonces, ¿cómo puede mantenerse informado el profesional de la salud de forma confiable y sin dedicar demasiado tiempo?

## ¿DÓNDE Y CÓMO BUSCAR INFORMACIÓN?

Existen diferentes fuentes y sitios de gran utilidad para el profesional sanitario que necesita información contrastada de calidad, que le permita dar una solución confiable a las interrogantes que surgen de la práctica clínica habitual. Pero lo primero es organizar el proceso que emprenderemos de búsqueda de la información.

Esta habilidad individual de reconocer sus dudas y como un estrategia determinar qué camino seguir para solucionar su duda, es lo que se reconoce como tener Competencia en el Manejo de la Información.

## ¿Qué es la Competencia en el Manejo de la Información (CMI)?

La gran cantidad de información actualmente disponible en Internet pone de manifiesto la urgencia para desarrollar en los estudiantes la habilidad en el manejo de ésta. La CMI se puede definir como la habilidad individual para:

- Reconocer la necesidad de información.
- Identificar y localizar las fuentes de información adecuadas.
- Saber cómo llegar a la información dentro de esas fuentes.
- Evaluar la calidad de la información obtenida.
- Organizar la información.
- Usar la información de forma efectiva.

Existen diversos modelos para desarrollar CMI pero el más conocido es el diseñado por Michael Eisenberg y Bob Berkowitz que establece un proceso sistemático para la solución de problemas de información y el desarrollo de una serie de habilidades que suministran la estrategia necesaria para satisfacer las necesidades de información, todo esto apoyado en el pensamiento crítico. Ellos lo plantearon para resolver situaciones personales o académicas que requieran información precisa, para tomar una decisión o para completar un trabajo.

## ¿Cuáles son sus etapas?

Este modelo define seis áreas de habilidad necesarias para resolver exitosamente los problemas de la información (Tabla 8).

**TABLA 8.**  
**PASOS Y HABILIDADES DEL MODELO DE COMPETENCIAS DE LA INFORMACIÓN.**

Definición de la Tarea a realizar	Definir la tarea (el problema de información). Identificar la información necesaria para completar la tarea.
Estrategias para Buscar la Información	Buscar todas las fuentes de información posibles Escoger las más convenientes.
Localización y Acceso.	Localizar las fuentes. Encontrar la información necesaria dentro de la fuente.
Uso de la Información.	Verificar pertinencia y relevancia de la fuente (leer, escuchar, visualizar, tocar). Extraer la información relevante.
Síntesis.	Organizar la información proveniente de fuentes múltiples. Presentar la información.
Evaluación.	Juzgar el proceso (eficiencia). Juzgar el producto (efectividad).

Fuente: Dra. Dulce María Calvo

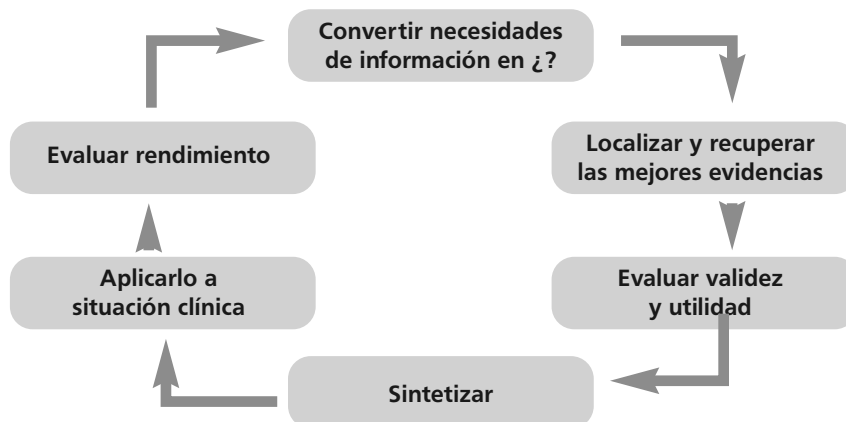
Es posible que reconozcan una similitud con los pasos de la Medicina Basada en Evidencia (MBE)<sup>23</sup> (Figura 11).

Este enfoque no está reñido con lo que recomiendan muchos de los abanderados de la MBE como Slawson y Shaughness, y Desjardins quienes discuten la necesidad de enseñar gestión de información junto con la medicina basada en evidencia. Según ellos, todos los estudiantes, residentes y médicos en práctica requieren tres competencias fundamentales para esta práctica basada en evidencia: la habilidad de seleccionar herramientas que filtren la información según su relevancia y validez; la habilidad de seleccionar y usar herramientas que presenten la información pre-filtrada fácilmente y en forma accesible, y la habilidad de tomar decisiones mediante la combinación de las mejores evidencias orientadas al paciente con la atención centrada en el paciente. Estos autores aseguran que las habilidades en gestión de información preparan a los estudiantes y residentes para una práctica de la medicina que requiere un aprendizaje a lo largo de toda la vida.

Una estrategia de búsqueda de información se define con acciones u operaciones lógicas que resuelven cosas como<sup>23</sup>:

- Sobre qué buscar información. Se definen necesidades existentes. Etapa 1 del modelo Big6.
- Qué ignorancias tengo. Qué sé sobre el tema de búsqueda (se definen preguntas que llevan a responder las necesidades de indagación). Etapa 1 del modelo Big6.
- Cuál es el ámbito de relaciones (o de información). Del tema principal (se define el tema general, los subtemas, los temas relacionados y los equivalentes). Etapa 1 del modelo Big6, elaboración del mapa conceptual.
- Dónde buscar. Se responde a: ¿quién tiene o dónde está la información?). Etapa 2 del modelo Big6.
- Con qué herramientas buscar. Se determina ¿Cómo llego a donde se encuentra la información? Etapa 2 del modelo Big6.

**FIGURA 11.**  
PASOS DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA.



Fuente: Sánchez Tarragó N, Alfonso Sánchez IR. Las competencias informacionales en las ciencias biomédicas: una aproximación a partir de la literatura publicada. *Acimed* 2007;15(2).

**TABLA 9.**  
TIPOS DE ESTUDIOS A LOCALIZAR SEGÚN EL DOMINIO DE DONDE SURGE LA PREGUNTA.

PREGUNTA	TIPO DE ESTUDIO
Diagnóstico	Estudio transversal, Revisión sistemática y Guía de la práctica clínica
Etiología	Estudio de cohortes, Caso-control, Revisión sistemática y Guía de la práctica clínica
Pronóstico	Estudio de Cohortes y supervivencia
Intervención	Revisión sistemática y Guía de la práctica clínica
Frecuencia	Estudio de cohortes, Estudio transversal, Revisión sistemática y Guía de la práctica clínica

Fuente: Tomado de *Fisterra.com* (página principal en Internet). España. Ruiz-Canela, C. J. y G. A. Louro. ¿Dónde y cómo buscar la información necesaria? Actualizado marzo 29 2004; citado mayo 22, 2010. Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/MBEdirectorio.asp>

- **Cómo hacerlo.** Se define ¿Con qué criterios, acotaciones, indicadores, palabras claves? Etapa 3 del modelo Big6.
- **En qué puntos o ámbitos temáticos.** Se define desde qué otros temas relacionados y subtemas se puede llegar a la información. Etapa 3 del modelo Big6.

renciado el sujeto o los sujetos, los tratamientos ya existentes y los propuestos, así como los resultados posibles. La pregunta puede referirse a varios dominios como el valor de distintos tests diagnósticos, al pronóstico de la enfermedad, o a los beneficios o riesgos de las distintas opciones terapéuticas que se pueden emplear en esa situación<sup>24,25</sup>.

El primer paso es transformar el problema médico que se plantea en una pregunta clínica contestable, donde quede bien dife-

El tipo de estudio que se necesita localizar está en correspondencia con el tipo de pregunta planteada como se muestra en la Tabla. 9.

Esta pregunta habitualmente debe tener definida la temática y el tipo de cuestionamiento que nos estamos generando si se trata de una pregunta general o específica. Con todos esos elementos debemos definir el tipo de recurso que se debe consultar, según el tiempo requerido para el uso y el grado de utilidad en el punto de atención (figura 12).

## Pongamos un ejemplo de construcción de pregunta

**Ejemplo:** ¿Cómo se puede tratar a una paciente embarazada con una VDRL positiva (sífilis) y con el antecedente de ser alérgica a la penicilina?

Esta es una buena pregunta porque está buscando información muy precisa. En otras palabras, está enfocada. Será fácil decidir qué información no se corresponde a esta pregunta. Por ejemplo, cualquier información que se refiera a sífilis y adultos, mujeres no embarazadas, pacientes alérgicos no será útil. Cualquier información que tenga que ver con sífilis y la mujer embarazada tampoco

será útil, tendría que ser en pacientes mujeres embarazadas alérgicas.

## Inicie una lista de palabras claves

Necesita crear una lista de palabras claves a ser utilizadas, como términos de búsqueda, una vez que hayas enunciado su tópico como una pregunta. Esta lista de palabras crecerá y cambiará a través del proceso de búsqueda. Es importante cubrir las palabras básicas utilizadas para describir el tópico para no perder información valiosa. Puede dividir estos términos en grupos que serán emparejados a la hora de realizar la búsqueda. Algunos términos estarán enfocados, otros serán más amplios.

**Si mi pregunta es:** ¿Cómo se puede tratar a una paciente embarazada con una VDRL positiva (sífilis) y con el antecedente de alergia a la penicilina?

Tendré dos grupos de palabras claves, uno que incluye términos alrededor de sífilis y otra que cubre temas alrededor de la mujer embarazada.

**FIGURA 12.**

PIRAMIDE DE HAYNES DE LAS 4S, DONDE LOS NIVELES MÁS ALTOS CORRESPONDEN A MAYOR UTILIDAD Y MENOS UTILIZACIÓN DEL TIEMPO.



Fuente: Dra. Dulce María Calvo



**Primer grupo de palabras claves:** sífilis (enfocado), efectos de sífilis, sífilis congénita.

Otros términos relacionados a sífilis sería tratamiento de la sífilis.

**Segundo grupo de palabras claves:** mujer embarazada, embarazo, complicaciones del embarazo, parto, madres.

En la descripción de la paciente no debe faltar la palabra alergia, alérgica.

También se debe decidir qué tipo de estrategia de búsqueda, o como algunos le llaman sentencia.

**Sentencias de búsqueda:** operadores básicos.

A continuación revisaremos las sentencias y operadores más habituales:

## Búsqueda simple

La sentencia simple consiste en indicar un único término a buscar, como por ejemplo, sífilis. Esta búsqueda nos devolvería una lista de las URL's que contengan en alguna de las partes indexadas dicho término. No debemos olvidar qué contenidos indexa el buscador que estemos usando. El uso de términos simples nos generará grandes volúmenes de resultados, si bien la cantidad de resultados no pertinentes será alta en la mayoría de los casos.

## Búsqueda múltiple

La múltiple consiste en indicar más de un término simple, como por ejemplo. Esta sentencia nos devolvería una lista de las URL's que contengan en alguna de las partes indexadas los términos referidos en cualquier orden y posición. Esto supone que encontrará tanto páginas que contengan la frase "sífilis

tratamiento" como "tratamiento de la sífilis". Incluso encontraríamos páginas que contuviesen los dos términos en párrafos diferentes y en cualquier orden.

## Búsqueda por frase

Al usar términos de búsqueda que contengan más de una palabra en orden específico, si encierra las palabras entre comillas, el motor sólo mostrará los documentos que contengan todas las palabras y en ese orden específico.

Si deseamos buscar, como en el ejemplo anterior, una frase concreta y no en general los términos que contiene, deberemos utilizar la búsqueda por frase. En la mayoría de los buscadores, la sintaxis para indicar este tipo de búsqueda es poner la frase deseada entre comillas, aunque algunas herramientas contienen una caja de texto específica para esta función. Por ejemplo, en Google la consulta "tratamiento de sífilis" nos localizará los recursos que contengan exactamente esta frase. Obsérvese que se busca la frase exacta, incluyendo los términos vacíos que haya, como en este caso la partícula "de".

## Truncamiento

Si estuviésemos buscando información sobre un determinado término y obtenemos pocos resultados, puede resultar interesante ampliar la búsqueda a otros términos con la misma raíz o, en general, a términos que cumplan un determinado patrón. De esta forma, podríamos extender nuestra búsqueda de sífilis a los términos sífilis, sifilítico, sífilis congénita, etc. Los operadores más habituales de truncamiento suelen ser \*,\$,#. Es necesario tener en cuenta que muchos buscadores no soportan truncamientos en absoluto y que otros lo soportan con restricciones. Además, la función de los operadores de truncamiento, si existen, varían de unos a otros.

## Operadores booleanos

Los operadores booleanos permiten combinar los conjuntos de resultados obtenidos de las búsquedas parciales mediante aritmética de conjuntos. De este modo, podremos usar habitualmente:

- **AND:** equivalente a la intersección de conjuntos. La búsqueda `armas AND destrucción` devolverá los recursos que contengan ambos términos, es decir, realizará la intersección del conjunto de páginas que contengan el primer término con el conjunto de páginas que contengan el segundo.
- **OR:** equivalente a la unión de conjuntos. La búsqueda `armas OR destrucción` devolverá los recursos que contengan alguno de los dos términos, es decir, realizará la unión o suma del conjunto de páginas que contengan el primer término con el conjunto de páginas que contengan el segundo. Es importante recordar que la unión no es exclusiva, a pesar de que en lenguaje natural pueda implicarlo a menudo, sino una suma simple de ambos conjuntos.
- **NOT:** Equivalente a la resta de conjuntos. La búsqueda `armas NOT destrucción` devolverá los recursos que contengan el primer término pero no el segundo, es decir, devuelve el contenido del conjunto de páginas que contengan el primer término exceptuando aquellas que pertenezcan al conjunto de páginas que contengan el segundo.

En el uso de los operadores booleanos es importante recordar las precedencias de los operadores y el uso de los paréntesis para forzar precedencias diferentes.

Se recomienda el uso de los operadores booleanos en MAYÚSCULAS, para diferenciarlos de la búsqueda por sí misma.

Dependiendo del buscador usado, podremos usar o no estos operadores directamente en las búsquedas o en cajas de texto específicas.

## Inclusión y exclusión de términos

Algunos motores ofrecen una variación de los operadores booleanos AND y NOT para incluir o excluir términos específicos. Por ejemplo, en Google, si precedemos un término o frase del signo "+", requerirá que ese término o frase está presente en todos los recursos localizados. Si por el contrario usamos el signo "-", garantizaremos que dicho término no está presente en ninguno de los recursos localizados. Por ejemplo, la sentencia `+sífilis+tratamiento-hombres` nos localizará los recursos que contengan los dos primeros términos pero no el tercero.

## Otros operadores

- **NEAR:** este operador es una forma más específica del operador AND. Se asegura que el documento contenga ambos términos y que además estén cerca uno del otro. En muchos documentos largos, usar sólo el operador AND quizá no produzca resultados útiles, pues las dos palabras claves pueden estar localizadas en distintos lugares del documento y puede que no tengan ninguna relación.
- **NOT o AND NOT:** el uso del AND NOT en mayúsculas antes del término de búsqueda eliminará los documentos que contengan ese término, haciendo que su búsqueda sea mucho más selectiva.

**Ejemplo:** si quisiera información sobre "tratamiento de sífilis" y no quisiera documentos en los que apareciera información sobre "tratamiento de sífilis en hombres", escribiría "tratamiento sífilis" AND NOT " hombres".

- **WITHIN:** este operador es similar al anterior

pero permite especificar el número máximo de palabras que deben aparecer entre las especificadas en la búsqueda.

Ejemplo: (sífilis 3 alergia), recupera solamente registros en los que ambas palabras se encuentran en el mismo campo, separadas por hasta 3 palabras (teniendo en cuenta que la primera palabra encontrada está incluida en las 3 de separación), es decir, dentro de las 4 palabras de separación.

- Los paréntesis. Los operadores AND, NEAR, OR y AND NOT son poderosos en sí, pero, al ser usados en conjunto con los paréntesis, ofrecen control sustancial sobre la lógica de búsqueda ejecutada por el motor. Los paréntesis se utilizan en la lógica booleana de la misma forma en que se utilizan en una ecuación matemática, limitando y ordenando las relaciones entre variables.

Ya se conocen las diferentes fuentes de información, los sitios que las contienen y se ha transformado la inquietud en pregunta clínica; ahora la disyuntiva es, exactamente, hacia dónde dirigirse.

**Posibilidad 1.** Buscar la información científica acerca del tema, en los repertorios bibliográficos, y evaluarla hasta depurar la evidencia que se desprenda de esta.

**Posibilidad 2.** Acceder a fuentes que hayan realizado este proceso y ofrezcan la información revisada, y catalogada desde el punto de vista de la evidencia (publicaciones filtradas)

¿Cuándo elegir una alternativa u otra? Indiscutiblemente, la segunda posibilidad es la ruta más corta y certera, aunque no siempre hay revisiones sobre el tema que se está tratando, por lo que en esos casos habría que recurrir a generar la evidencia, si es posible. Esto requiere conocimientos específicos sobre búsqueda, evaluación y síntesis de la literatura, lo que los clínicos pocas veces disponen.

Iniciar la búsqueda por fuentes muy elaboradas, preparadas para responder preguntas, requiere menos formación en lectura crítica y es menos costosa en tiempo.

Podríamos utilizar los sitios antes recomendados para localizar guías de la práctica clínica y boletines. Es también posible emplear motores de búsquedas o metabuscadores. Los buscadores, motores de navegación o motores de búsqueda, son aquellos programas o herramientas interactivas que facilitan la búsqueda y recuperación de información en Internet. Estos ofrecen formularios para introducir los datos mediante una interfaz de fácil comprensión para el usuario, el cual teclea una palabra clave o frase y recupera una lista de recursos que se corresponden con el criterio indicado.

Para nuestras búsquedas de información sobre medicamentos, quizás el empleo de buscadores especializados como lo que se muestran a continuación (Tabla 10) puedan ofrecernos información más específica y de una mayor calidad<sup>15</sup>:

**TABLA 10.**  
**DIFERENTES BUSCADORES QUE PERMITEN EL ACCESO A INFORMACIÓN SOBRE**  
**MEDICAMENTOS**

EN ESPAÑOL		
	<b>Buscamed</b> ( <a href="http://www.buscamed.com">http://www.buscamed.com</a> )	Incluye enlaces a 4 000 sitios web agrupados en 30 categorías (educación, enfermedades, farmacia...etc).
	<b>Buscasalud</b> ( <a href="http://www.bucasalud.com/">http://www.bucasalud.com/</a> )	Buscador de recursos sobre medicina y veterinaria que además aporta información para los pacientes.
	<b>DiME: Directorio médico español</b> ( <a href="http://www.medy.net.com/elmedio/ver?Pagina=DIME/DiME">http://www.medy.net.com/elmedio/ver?Pagina=DIME/DiME</a> )	Presenta 14 temáticas centrales para predeterminar la búsqueda, entre ellas, bases de datos médicas, buscadores y directorios.
	<b>Galenicom</b> ( <a href="http://www.galenicom.com/">http://www.galenicom.com/</a> )	Es un buscador dirigido principalmente a los profesionales sanitarios. Aporta información sobre artículos científicos de reciente publicación, aunque sólo indica el título; no permite descargar ni abstract ni artículos completos.
	<b>MedSpain</b> ( <a href="http://www.medspain.com/">http://www.medspain.com/</a> )	Excelente buscador en el campo de la salud con distintas categorías temáticas.
	<b>Trip database (versión española)</b> ( <a href="http://www.excelenciaclinica.net">www.excelenciaclinica.net</a> )	Versión española del Trip database. Permite la traducción automática del español al inglés y la búsqueda de información fiable y de calidad.
EN INGLÉS		
	<b>Hardin MD</b> ( <a href="http://www.lib.uio.no/hardin/md/index.html">http://www.lib.uio.no/hardin/md/index.html</a> )	Proporciona un acceso sencillo a los listados de recursos en materias relacionadas con la salud. La información aparece clasificada principalmente por patologías.
	<b>HON:Health on the Net Foundation</b> ( <a href="http://www.hon.ch/MedHunt/">http://www.hon.ch/MedHunt/</a> )	MedHunt permite localizar el texto completo de 90.000 documentos médicos internacionales; HONselect, permite buscar por términos médicos fuentes de información de calidad.
	<b>Infotriever</b> ( <a href="http://www.medicalinfotriever.com/">http://www.medicalinfotriever.com/</a> )	Metabuscaor muy eficiente que entrega la información ordenada según nivel de evidencia.
	<b>MedicalMatrix</b> ( <a href="http://www.medmatrix.org/">http://www.medmatrix.org/</a> )	Realiza búsquedas en 6.000 sitios web. Alcanza alrededor de 1.5 millones de documentos.

**TABLA 10.**  
**(CONTINUACIÓN)**

EN INGLÉS		
	<b>MedMark</b> ( <a href="http://www.medmark.org/">http://www.medmark.org/</a> )	Buscador de recursos médicos por especialidad.
	<b>Med Web Plus</b> ( <a href="http://www.medwebplus.com/">http://www.medwebplus.com/</a> )	Uno de los buscadores especializados en salud más importantes en Internet. Contiene enlaces a más de 50 000 sitios. Presenta una estructura de directorio en dos secciones, una por materias, la que, a su vez, se subdivide en varios tópicos como: medicina alternativa, especialidades médicas, enfermedades, publicaciones y editoriales, entre otros; y otra sección por continentes.
	<b>Medscape</b> ( <a href="http://www.medscape.com">http://www.medscape.com</a> )	Buscador muy interesante sobre salud. Tiene características de portal, con disímiles temáticas, a las que el usuario puede suscribirse para recibir boletines de noticias.
	<b>Pubgle</b> ( <a href="http://www.pubgle.com/buscar.htm">http://www.pubgle.com/buscar.htm</a> )	Combina la capacidad de indexación del Pubmed con la de búsqueda en Internet de Google. La búsqueda se realiza en el Pubmed, restringida a un subgrupo de artículos, las guías de la práctica clínica.
	<b>SUMSearch</b> ( <a href="http://sumsearch.uthscsa.edu/">http://sumsearch.uthscsa.edu/</a> )	Metabuscador que entrega la información ordenada de general a particular. Evita búsquedas con demasiados resultados o sin resultados (ideal para temas en que existe una cantidad mediana de información) Utiliza simultáneamente diversos recursos: Medline, DARE... Permite ajustar cada criterio de búsqueda a tratamiento, pronóstico, diagnóstico, etiología, examen físico, reacciones adversas...
	<b>Trip database</b> ( <a href="http://www.tripdatabase.com/index.html">http://www.tripdatabase.com/index.html</a> )	Es un metabuscador de libre acceso de recursos de MBE, a través de Internet, procedente de Reino Unido. Busca simultáneamente en unas 75 sedes de alta calidad relacionadas con la MBE y clasifica los resultados por categorías. Dispone de opción de búsqueda básica y avanzada y por especialidades.
	<b>Vivísimo Bio MetaCluster</b> ( <a href="http://www.vivissimo.com/html/form/BioMed.html">http://www.vivissimo.com/html/form/BioMed.html</a> )	Se trata de un buscador que utiliza simultáneamente cuatro de las principales fuentes de información médica: PubMed, Harrison, Manual Merck y Trip Database.

Fuente: Tomado de García M; Puig M; Mateu MS; Bonet M. Fuentes de información de medicamentos. En: Carnicero J (Coordinador). La gestión del medicamento en los Servicios de Salud. Informes SEIS (8). Pamplona: Sociedad Española de Informática de la Salud, 2008. <http://www.seis.es>

Por ejemplo si empleamos tripdatabase como metabuscador, recuperaremos alrededor de 432 resultados como ofrece la Figura 13.

Una vez encontrado el/los artículo/s, en el que se trata de responder la pregunta o la inquietud que se le presentó al profesional sanitario, es imprescindible realizar una valoración crítica del documento encontrado y evaluar su aplicabilidad a la práctica clínica. Esta fase va a ser fundamental, ya que a menudo la calidad de los artículos científicos es deficiente, no se ajustan al problema clínico que se trata de resolver, tienen errores metodológicos que comprometen los resultados o estos son presentados de forma que limita su correcta interpretación.

La valoración siempre debe comenzar por darse cuenta si el estudio encontrado responde a la inquietud en cuestión. La valoración crítica de documentos científicos es un proceso fundamental para el cual el clínico debe adquirir las destrezas y habilidades necesarias; consta de tres etapas válidas, de forma general, para cualquiera que sea el estudio:

1. Juzgar si son válidos los resultados (próximos a la verdad y con rigor científico).
2. Decidir si son importantes y, como consecuencia, valiosos en potencia para el lector, en su condición de clínico.

3. Aplicables al medio del profesional de la salud (en la práctica clínica habitual).

Pero para dar respuesta a estas tres preguntas tan generales se requiere de un entrenamiento previo o, en su defecto, de guías que eliminen un poco la subjetividad a la hora de valorar lo que se lee e interpretarlo; de ahí que sean muchos los intentos de aliviar y encausar a los lectores y que se hayan construido varios esquemas de preguntas, en dependencia del estudio en cuestión. Se propone una guía de evaluación crítica, según la investigación objeto de análisis<sup>16,17</sup>. Habitualmente existen 3 elementos a apreciar como son la validez interna de un estudio, es decir, su calidad metodológica y la ausencia de sesgos; en segundo lugar la magnitud y precisión de los resultados, su significación clínica y estadística y por último la aplicabilidad de los resultados a nuestros pacientes en particular.

El penúltimo paso entonces sería aplicarlo a mi paciente o grupo de pacientes y para culminar se evaluaría el rendimiento, es decir, evaluamos cuán eficientes hemos sido en el proceso de búsqueda y localización de la información.

Entonces ya se está listo para realizar una búsqueda sobre la temática de antibióticos.

**FIGURA 13.**  
**BÚSQUEDA DE LA PREGUNTA EN EL METABUSCADOR TRIPDATABASE.**

The screenshot shows a web browser window with the TripDatabase search engine. The search query is "syphilis AND pregnancy AND therapy". The results page displays 432 results. Two results are visible:

- ★ Screening for syphilis infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. [U.S. Preventive Services Task Force]**  
info@guidelines.gov (NGC) 2011  
Options: Share this, Add to BMJ portfolio, CPD/CME, More ▾
- ★ Screening for syphilis infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement.**  
Annals of Internal Medicine 2009  
Options: Share this, Add to BMJ portfolio, Full text, CPD/CME, More ▾

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Ginebra 2002.
2. Orta A, Carbonell A, Calvo Barbardo D, Cruz Barrios D, Delgado I, Furones J, et al. Manual de buenas prácticas de prescripción. 1era ed. La Habana: Editorial Academia; 2010.
3. de Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guía de la buena prescripción. Manual Práctico In: Esenciales PdAsM, editor. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1998. p. 13-66.
4. Laporte J, editor. Principios Básicos de la Investigación Clínica. 2da ed. Madrid, España: Ediciones Ergon SA; 2001.
5. Furones Mourelle J, Cruz Barrios MA. Ensayo Clínico Controlado. In: Furones J LC, Calvo D, Jiménez G, Perez J, Cruz M, editor. Farmacoepidemiología Uso racional de de medicamentos. 1 era. ed. La Habana: Edit. Academia; 2010. p. 52-63.
6. Bakke OM CX, García Alonso F. . I. Barcelona: Doyma SA; 1994.
7. Furones Mourelle J, López Aguilera AF. Metaanálisis. In: Furones J LC, Calvo D, Jiménez G, Perez J, Cruz M, editor. Farmacoepidemiología Uso racional de de medicamentos. 1 era. ed. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 65-80.
8. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Antimicrob Chemother [serial on the Internet]. 2006 30 diciembre 2012]; 57(4): Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/citmgr?gca=jac;57/4/628>.
9. Laporte J, Carne X. Estudios de cohorte en Farmacovigilancia. In: Laporte JR TG, editor. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2da ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 171-97.
10. Furones Mourelles J, López Aguilera AF. Estudio de casos y controles. Estudio de Cohorte. In: Furones J LC, Calvo D, Jiménez G, Perez J, Cruz M, editor. Farmacoepidemiología Uso racional de Medicamentos. 1era ed. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 28-51.
11. Shapiro S, Kaufman D, Laporte JR. La estrategia de casos y controles en farmacovigilancia. In: Laporte JR TG, editor. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2da ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 199-218.
12. Pavón de Paz M. Estudio caso-control del potencial efecto teratogénico de los antibióticos: uso racional de antibióticos durante la gestación. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2003.
13. López M, Calvo D. Información científica. En: Farmacoepidemiología y uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010.
14. GOÑI, C. I.: "El concepto de información y sus implicaciones", Ciencias de la información [en Internet], 2006 enero [citado 20 de mayo de 2010] Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol8\\_3\\_00/aci05300.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol8_3_00/aci05300.htm).
15. García M, Puig M, Mateu MS, Bonet M. Fuentes de información de medicamentos. En: Carnicero J (Coordinador). La gestión del medicamento en los Servicios de Salud. Informes SEIS (8). Pamplona: Sociedad Española de Informática de la Salud, 2008. <http://www.seis.es>.
16. Calvo D, López M, Furones J. Producción de información científica. En: Farmacoepidemiología y uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010.
17. Bastanzuri MC, Pérez Peña J, Calvo D, Furones J, Cires M et al. Manual de buenas prácticas de prescripción. La Habana: Editorial Academia; 2010.
18. Bardelay D, Hama R, Marchand B, Tarr A, Aizsilniece I, Bannenberg W, et al. A practical manual on starting or strengthening a drug bulletin. Ginebra: WHO; 2005. Available from: <http://mednet2.who.int/DrugBulletinProject/>.
19. Martín Muñoz P, Canela Cáceres J. Guías de práctica clínica (I): conceptos básicos. Evidencias en pediatría [serial en Internet]. 2008: Disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008\\_numero\\_3/2008\\_vol4\\_numero3.6](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_3/2008_vol4_numero3.6).
20. Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. Aten Primaria [serial en Internet]. 2006. [27 mayo 2010]; 37(1): Disponible en: [http://www.gradeworkinggroup.org/\\_ES/publications/Traduccion\\_GRADE-BMJ-Atencion Primaria.pdf](http://www.gradeworkinggroup.org/_ES/publications/Traduccion_GRADE-BMJ-Atencion Primaria.pdf).



21. Wright JD; Pawar N; González JSR; Lewin SN; Burke WM; Simpson LL; et al. Scientific Underlying the American college of Obstetricians and Gynecologist's Practice Bulletins. *Obstet Gyneco* 2011; 118 (3); 505-512.
22. Elliot C. White. *Coat. Black Hat. Adventures on the dark Side of medicine* Boston: Beacon Press, 2010.
23. Sánchez Tarragó N, Alfonso Sánchez IR. Las competencias informacionales en las ciencias biomédicas: una aproximación a partir de la literatura publicada. *Acimed* 2007;15(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol15\\_2\\_07/aci02207.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol15_2_07/aci02207.htm)
24. Costa Ribas C, Castiñeira Pérez C, Viana Zulaica C. Cómo formular preguntas clínicas contestables. [en línea] .Disponible en: [www.fisterra.com/MBE](http://www.fisterra.com/MBE). *Fisterra.com* (página principal en Internet). España. Ruiz-Canela, C. J. yG. A. Louro, Dónde y cómo buscar la información necesaria(actualizado el 29 demarzo de 2004; citadoel 22 de mayo de 2010). Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/MBE-directorio.asp>.
25. Boucourt Rivera L. Su excelencia: la medicina basada en evidencias. *Acimed* .2003 [en línea]. 11(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-94352003000300002&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352003000300002&lng=es&nrm=iso) [Consultado: 13/10/2007].
26. Casas Valdés A, Oramas Díaz J, Presno Quesada I, López Espinosa JA, Cañedo Andalia R. Aspectos teóricos en torno a la gestión del conocimiento en la medicina basada en evidencias. *Acimed* 2008. [en línea].17(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol17\\_2\\_08/aci03208.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol17_2_08/aci03208.htm) [Consultado: 24/septiembre/2008].
27. *Fisterra.com*[página principal en Internet],España. Directorio de recursos MBE; [citado 20 de octubre de 2012]. Disponible en:<http://www.fisterra.com/mbe/MBEdirectorio.asp>.
28. Macdermid, J. C.et al.: "Reliability and validity of the AGREE instrument used by physical therapists in assessment of clinical practice guidelines",*BMC Health Services Research*[serie en internet]2005;5. [citado 22 de diciembre de 2012]. Disponible en <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=15743522>.
29. Martí Ramis, J.Lectura crítica de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. [ en línea]. [citado 22 de diciembre de 2012].Disponible en: [http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala\\_/l/ec08mbe.htm](http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala_/l/ec08mbe.htm).

En Europa, alrededor de 25 mil muertes anuales son atribuibles a infecciones resistentes al tratamiento antibiótico, en tanto que los gastos extras ocasionados por este problema superan la suma de 1,5 billones de euros.

## CAPÍTULO 5

**AUTORÍA DE LA PRESCRIPCIÓN:  
ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.  
FÁRMACO-VIGILANCIA. LOS COMITÉS FÁRMACO-  
TERAPÉUTICOS COMO HERRAMIENTA PARA  
LOGRAR UN USO APROPIADO DE MEDICAMENTOS**

## INTRODUCCIÓN

El impacto del uso irracional de medicamentos conduce al aumento de la morbilidad, mortalidad y del riesgo de efectos no deseados como reacciones adversas al medicamento, interacciones medicamentosas y resistencia al medicamento, además un gasto innecesario de recursos e incremento de los costos, por tal virtud han surgido los estudios de utilización de medicamentos (EUM) que junto a la farmacovigilancia tienen por objetivo mejorar la calidad de la utilización de los medicamentos mediante el incremento del nivel de conocimientos sobre los mismos, identificar problemas relacionados con el uso y determinar los factores que condicionan la mala utilización, para actuar en mejorar las capacidades en la toma de decisiones sobre el uso de los fármacos por parte del médico, autoridades sanitarias y el propio paciente.

## OBJETIVOS

1. Comprender aspectos importantes de la farmacoepidemiología, como la farmacovigilancia, los estudios de utilización de medicamentos, como estrategias del uso apropiado de antibióticos.
2. Establecer la metodología de los estudios de utilización de medicamentos para promocionar su realización en diferentes medios.

Un medicamento es un fármaco, principio activo o conjunto de ellos, integrado en una forma farmacéutica y destinado para su utilización en las personas o en los animales, dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades, síntomas o estados patológicos<sup>1</sup>.

Muchos factores están relacionados con el uso de los medicamentos. El médico lo prescribe y a menudo no conoce su precio. El paciente lo consume pero no paga directamente una parte importante; es el sistema sanitario el que se hace cargo de la mayor parte del costo. A menudo un precio elevado determina por sí mismo un crecimiento importante del consumo, porque cuanto más caro es el producto, más le interesa al fabricante que se vendan más unidades y por ello promueve su uso con mayor intensidad.

Por otro lado las innovaciones terapéuticas son muy escasas y no obstante los productos más recientes tienden a ser más caros<sup>2</sup>. A todo lo anterior se suma la falta de voluntad de decisores para evaluar cuál es, en último término, la efectividad de ese gasto, la falta de esfuerzos integrales para implicar al prescriptor en la creación de una cultura médica autónoma, no industrial ni comercial, y basada en evidencias científicas, y en la concepción profunda e integral de la salud, de la sociedad y de la vida, y la poca voluntad de los otros actores implicados en la cadena del medicamento.

La definición de uso racional difundida por Dukess y adoptado por la OMS<sup>3</sup> desde 1985: «La prescripción racional se consigue cuando el profesional bien informado, haciendo uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, en la dosis adecuada durante el período de tiempo apropiado y al menor coste posible» resume ideas básicas respecto a lo que sería una buena calidad en la prescripción: formación adecuada sobre los fármacos, uso correcto y aspectos económicos básicos de ahorro. Sin embargo, en el acto de prescribir un medicamento específico a un paciente concreto, hay que tener en cuenta otros factores como el cumplimiento de la terapia prescrita, los beneficios esperados en el uso del medicamento, y los efectos adversos. Con una buena prescripción se persigue maximizar la efectividad, minimizar los riesgos y los costos y respetar las opiniones de los pacientes<sup>4</sup>.

Entre las situaciones más descritas en que se utiliza incorrectamente un medicamento están las de prescribirlo cuando la terapia no requiere medicamento alguno, por ejemplo, antibióticos para infecciones virales o la situación opuesta, la no prescripción de un medicamento disponible, seguro y efectivo cuando se necesita. Igualmente se relaciona con uso irracional la selección no adecuada de un fármaco para determinada enfermedad, la elección de un medicamento de eficacia o seguridad dudosa o no probada, la utilización de una vía de administración, dosis o duración del tratamiento incorrecta así como la prescripción de medicamentos innecesariamente costosos. Otros elementos relacionados con la prescripción no adecuada también sería el no informar adecuadamente al paciente o no realizar el monitoreo de los resultados de la terapia.

El impacto del uso inapropiado de medicamentos conduce al aumento de la morbilidad, mortalidad y del riesgo de efectos no deseados como reacciones adversas al medicamento, interacciones medicamentosas y resistencia al medicamento. Implica además un gasto innecesario de recursos, que implica reducción en la disponibilidad de otros medicamentos e incremento de los costos, así como una falsa sensación de seguridad, medicalización de la vida, en donde disponemos de medicamentos incluso para eventos naturales de la vida como duelos, depresión pasajera, menopausia, etc, esto nos lleva a una vida dependiente y consumidora de fármacos y a una concepción errada de que salud es igual a medicamentos, no así queremos decir que las medicinas son inútiles, lo son cuando se emplean de manera apropiada y sobre todo con un enfoque social y humanístico. En todo el mundo, más del 50% de todos los medicamentos se recetan, se dispensan o se venden de forma inadecuada. Al mismo tiempo, alrededor de un tercio de la población mundial carece de acceso a medicamentos esenciales, y el 50%

de los pacientes los toman de forma incorrecta<sup>5</sup>.

El desarrollo de la investigación del uso de medicamentos fue provocado por las iniciativas tomadas en el norte de Europa y el Reino Unido a mediados de 1960<sup>6,7</sup>. El trabajo pionero de Arthur Engel en Suecia y en Holanda, Pieter Siderius<sup>8</sup> evidenció la importancia de comparar el consumo de medicamentos entre los diferentes países y regiones. La OMS organiza su primera reunión sobre consumo de medicamentos en Oslo en 1969<sup>9</sup>. Esto llevó a la constitución del Grupo Europeo de Investigación sobre Utilización de Medicamentos (DURG). La investigación de la utilización de los medicamentos se desarrolló rápidamente durante los siguientes 30 años, con un progreso particularmente rápido en Australia<sup>10</sup> y América Latina<sup>11</sup>. Desde la creación del Grupo Europeo de la OMS de Investigaciones sobre la Utilización de Medicamentos en los años de 1970 se han creado redes análogas en otras regiones.

En el caso de América Latina esto se produjo en septiembre de 1991 en la primera reunión de los Grupos Latinoamericanos sobre Epidemiología de los Medicamentos celebrada en Barcelona<sup>12</sup>. Los participantes coincidían en que los datos sobre utilización de los medicamentos en sus países eran escasos y fragmentados. Algunos organismos locales de reglamentación farmacéutica eran incapaces de garantizar la eficacia e inocuidad de los productos comercializados y no tenían acceso a datos cuantitativos o cualitativos sobre el consumo de medicamentos. La disminución de los recursos estaba limitando la eficacia de los sistemas públicos de atención de salud y disminuyendo el acceso ya erosionado a la atención de salud, incluidos los medicamentos esenciales.

Para contribuir a resolver esos problemas se creó el Grupo Latinoamericano de Investigaciones sobre la Utilización de Medicamentos (DURG-LA).

## FARMACOEPIDEMIOLOGÍA Y USO APROPIADO DE LOS MEDICAMENTOS

La Farmacoepidemiología consiste en el estudio del uso y efectos de los fármacos en grandes poblaciones<sup>13</sup>, dirigido por una parte al ámbito de la farmacovigilancia y por otra a los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM). Recientemente han adquirido relevancia otras áreas relacionadas con los medicamentos, como son la Farmacoeconomía o las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud, lo que ha ampliado el campo de acción de la Farmacoepidemiología<sup>14</sup>.

La FARMACOEPIDEMIOLOGÍA es esencialmente una rama de la Salud Pública y como tal su primer objetivo es reunir información que conduzca a la protección de la salud de las poblaciones y mejorar la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Laporte J, Stolley P. Pharmacoepidemiology, 3th edition, Edited by b.L. Stromg 2000:75

Otros autores lo definen como “la ciencia que estudia el impacto de los fármacos en poblaciones humanas utilizando para ello el método epidemiológico” o “la aplicación del conocimiento, método y razonamiento epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los fármacos en poblaciones humanas”, mientras que Laporte<sup>15</sup> la define como una rama de la salud pública.

La necesidad de la Farmacoepidemiología ha estado determinada por la diferencia de uso de los medicamentos en condiciones de investigación y de la práctica clínica habitual, pero también por una verdadera explosión

en el número de medicamentos y por una epidemia de efectos indeseables. De ahí que la farmacovigilancia y los EUM están dentro de las actividades fundamentales de la Farmacoepidemiología.

La OMS definió los EUM como aquellos que se ocupan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Con ellos se estudian los aspectos cuantitativos y cualitativos relacionados al uso de los medicamentos y de sus efectos, tanto en pacientes específicos o en la población general.

Como objetivos generales de los EUM se encuentran mejorar la calidad de la utilización de los medicamentos mediante el incremento del nivel de conocimientos sobre los mismos, identificar problemas relacionados con el uso y determinar los factores que condicionan la mala utilización. Ellos permiten llevar a cabo, una auditoria terapéutica, para ver con claridad lo que se prescribe; con qué intención; con qué beneficio, riesgos y costos para la comunidad. Estos conocimientos incrementan las capacidades en la toma de decisiones sobre el uso de los fármacos por parte del médico, autoridades sanitarias y el propio paciente.

Otras de las ventajas de estos estudios es poder medir la evolución de los perfiles terapéuticos en el tiempo, describir patrones de uso de medicamentos y detectar el uso inadecuado de los medicamentos, tanto por exceso, como por defecto. A través de ellos podemos identificar los factores que determinan el uso de ciertos fármacos, entre ellos la edad, el sexo, enfermedades asociadas, especialidad médica del prescriptor. A partir de un EUM se pueden definir áreas para futuras investigaciones sobre eficacia y seguridad de la terapéutica.

Los EUM también son útiles en la estimación de las necesidades de medicamentos como

base para la planificación y para evaluar los resultados de intervenciones realizadas, tanto regulatorias-legislativas, Administrativo-gereenciales y las educativo-informativo-comunicacionales.

## METODOLOGÍA PARA LA REALIZACIÓN DE UN EUM

La investigación en el uso de los medicamentos y la Farmacoepidemiología se encuentran interrelacionadas y proporcionan una visión de algunos aspectos de la utilización y la prescripción de los medicamentos, como<sup>16</sup>:

**Patrón de uso:** perfiles y tendencias en la utilización y los costos del tratamiento a lo largo del tiempo.

**Calidad del uso:** en comparación con guías de prescripción, protocolos de tratamiento, formularios terapéuticos o consensos; en relación a las recomendaciones presupuestarias; a modificaciones de la dosis por variaciones interindividuales, interacciones o contraindicaciones relativas.

En el contexto de los EUM, “calidad del medicamento” se refiere al estudio de la calidad terapéutica con relación a su eficacia demostrada en ensayos clínicos y su relación beneficio/riesgo.

**Determinantes del uso:** parámetros socio demográficos, características del prescriptor (área de especialización) o características del fármaco (propiedades terapéuticas).

**Resultados del uso:** beneficios, reacciones adversas y consecuencias económicas.

En el contexto de los EUM, el análisis cualitativo no se refiere al análisis de la “calidad del medicamento” entendida como las características farmacéuticas del mismo (fabricación, impurezas, cantidad de fármaco activo contenido en cada unidad). El análisis cualitativo se refiere al estudio de la calidad terapéutica del medicamento con relación a su eficacia demostrada en ensayos clínicos y su relación beneficio/riesgo<sup>17</sup>.

Para analizar metodológicamente los EUM se debe considerar su clasificación atendiendo a la variable principal que pretenden describir.

- a. Estudios de consumo:** describen qué medicamentos se consumen y en qué cantidades.
- b. Estudios de prescripción - indicación:** describen las indicaciones (enfermedades) en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.
- c. Estudios de indicación – prescripción:** describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.
- d. Estudios sobre esquema terapéutico:** describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento)
- e. Estudios de los factores que condicionan los hábitos de prescripción o dispensación:** describen características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados con los medicamentos y su relación con los hábitos de prescripción o dispensación.
- f. Estudios de consecuencias prácticas de la utilización de los medicamentos:** describen beneficios, efectos indeseados o costos reales del tratamiento farmacológico.

**g. Estudios de intervención:** describen las características de la utilización de los medicamentos en relación con un programa de intervención concreto sobre el uso de los mismos.

En un mismo estudio se pueden describir varios elementos de los citados anteriormente. Los cuatro primeros estudios suelen ser incluidos en los tres restantes<sup>18</sup>.

### **Estudios de consumo: unidades para la cuantificación del uso de medicamentos**

Los estudios de consumo<sup>19</sup> suponen un método relativamente sencillo de seguimiento para detectar problemas potencialmente importantes, así como la inadecuación en la utilización de medicamentos, describen qué medicamentos se consumen y en qué cantidades y brindan una idea aproximada del volumen de población tratada con un determinado fármaco. Cabe señalar que este tipo de estudio presenta limitaciones evidentes, porque no se tiene en cuenta la patología o la indicación en la que los medicamentos son utilizados. Es imprescindible que se realicen de forma sistemática y continuada a lo largo del tiempo, lo que permitirá determinar tendencias de consumo en una población o ámbito dados.

Para realizar los EUM de consumo, debido a que las características del mercado farmacéutico son variables se ha establecido una unidad técnica internacional de medida de consumo, definida con el nombre de dosis diaria definida (DDD) (ver cuadro en siguiente página).

La dosis diaria definida (DDD) se define como la “dosis media diaria habitual de un medicamento cuando se utiliza para su indicación principal en adultos”. Se debe enfatizar que no es la dosis recomendada del medicamento. La DDD es expresada en términos de peso

**DDD: Unidad técnica de medida que se establece de forma "arbitraria"**

Se expresa en función del peso de sustancia activa, se basa en el uso en adultos, corresponde a la dosis de mantenimiento, varían con las vías de administración

**El "NORDIC COUNCIL ON MEDICINES" establece las DDD de todos los principios**

El consumo de medicamentos por DDD se expresa en:

**DDD/1000 habitantes/día  
y  
DDD/100 camas/día**

Fuente: Laporte Jr, Tognoni G. Principios de la epidemiología del medicamento. 2 ed., Masson-Salvat, 1993.

del principio activo, empleando la unidad más apropiada, por ejemplo gramos, miligramos, microgramos, etc. En el caso de fármacos que se utilicen en diferentes dosis, de acuerdo a la vía de administración, se establece una DDD para la vía oral y otra para la vía parenteral. Esta medida es establecida, para cada fármaco, por el Consejo Nórdico de Medicina (The Nordic Council on Medicines,

WHO Regional Office, Copenhagen), según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante y por la experiencia acumulada con cada producto.

A pesar de que la DDD refleja solamente un cálculo aproximado del consumo y no un dato exacto del uso real, proporciona una unidad de medida fija e independiente del precio y de la presentación. El uso de las DDD permite al investigador determinar tendencias en el consumo y realizar comparaciones entre grupos de la población. A partir del cálculo de la dosis diaria definida por mil habitantes por día (DHD) se puede estimar la población expuesta al medicamento<sup>20</sup>.

Si se dispone de los datos del número de unidades vendidas de un medicamento, el número de DDD consumidas se podrá calcular de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Nº de DDD consumidas por año} = \frac{\text{Nº unidades vendidas/año (mg ó g)}}{\text{DDD}}$$

Las comparaciones de consumo de medicamentos entre poblaciones de diferentes áreas geográficas se realizan mediante el cálculo de la DHD que se expresa como el número de DDD por 1000 habitantes por día. Se calcula mediante la siguiente expresión:

$$\text{Nº de DDD/1000hab/día (DHD)} = \frac{\text{Nº unidades vendidas (mg ó g)} \cdot \text{contenido en principio activo de la forma farmacéutica}}{\text{DDD (mg ó g)} \cdot 365 \text{ días} \cdot \text{Nº de habits}} \times 1000 \text{ habitantes}$$

Fuente: Laporte Jr, Tognoni G. Principios de la epidemiología del medicamento. 2 ed., Masson-Salvat, 1993



Este parámetro puede proporcionar una estimación del número de pacientes tratados diariamente con un determinado fármaco (siempre que se trate de tratamientos crónicos). En el ejemplo se muestra el cálculo del consumo de Diazepam de una población de 20 millones de habitantes durante el año 2006 (cuadro).

## Ejemplo:

### Cálculo del consumo en unidades vendidas (tabletas):

- Consumo de diazepam 5 mg en 2006:
- 20.000.000 x 10 tabletas = 200.000.000
  - 5.000.000x 20 tabletas = 100.000.000
  - Consumo total: **300.000.000**

### Cálculo de la DHD x 1000 habitantes/día:

$$= \frac{300.000.000 \times 0.005 \text{ g}}{0.010\text{g} \times 20.000.000 \text{ habits.} \times 365 \text{ días}} \times 1000$$

- **DHD x 1000 habitantes/día = 20.5**

### Cálculo de la población expuesta:

- PE = 20.5 x 20.000.000/1000
- **PE = 410.000 habitantes**

Fuente: Dra. Cristina Lara

Sin embargo, la DDD también presenta algunas limitaciones. Así por ejemplo, su valor como aproximación a la exposición de una población a medicamentos se ve limitada ya que no equivale a la dosis diaria prescrita y, además, no todos los fármacos prescritos o dispensados se consumen. Por otro lado, no refleja las indicaciones por las que se utilizan los medicamentos y, además, un mismo fármaco puede tener dosis diferentes para distintas indicaciones.

Otra unidad de medida que ha sido empleada en estos estudios es la dosis diaria prescrita (DDP). Esta unidad representa la dosis media prescrita para la principal indicación del fármaco. La DDP puede variar de acuerdo a los

patrones de prescripción establecidos (a nivel nacional, regional). Al comparar la DDD con la DDP de los medicamentos, en algunos grupos farmacológicos las diferencias son pequeñas (antihipertensivos, hipoglucemiantes). Sin embargo, en cuanto a los analgésicos las diferencias entre ambas mediciones pueden ser notables.

González López-Valcárcel y col 21,22 plantean que el progreso de los EUM está condicionado por la disponibilidad y fiabilidad de datos y por los avances de los sistemas de información. Desde la perspectiva del diseño de las fuentes de datos, éstas se pueden clasificar en primarias y secundarias. Las primeras son diseñadas específicamente para el estudio, el investigador controla activamente la metodología y el contenido de esta «información a medida», obtenida generalmente por muestreo, pero el coste de producción de la información es elevado, en términos de tiempo y otros recursos. Las fuentes secundarias están en registros existentes, y en último término se asocian al sistema de información. Incluyen las bases de datos de facturación de las recetas de la Seguridad Social (recetas dispensadas en las oficinas de farmacia); los datos de distribuidores de farmacia y de la industria farmacéutica; los sistemas de indicadores de gestión, en atención primaria y especializada; las encuestas de salud, las historias clínicas y las historias de salud.

Para el ámbito hospitalario, Figueras<sup>23</sup> plantea que los registros de adquisición de medicamentos del servicio de farmacia permite disponer de datos sobre el número de unidades del medicamento en estudio que llega al almacén del hospital; sin embargo, estos datos no siempre se corresponden exactamente con lo que se consume en el hospital, porque siempre hay remantes, o porque en algunos meses es posible que las adquisiciones sean muy superiores o muy inferiores al consumo real, en función de cuestiones presupuestarias. Los registros de suministro de medicamentos a las distintas salas del hospital dan una in-

## CUANTIFICACIÓN DEL CONSUMO UTILIZANDO LA DDD

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Permite las comparaciones entre países, regiones, instituciones en el tiempo.	No establece las diferencias en el consumo.
Evita las influencias de las fluctuaciones y las variaciones de la presentación y el costo.	Variación interindividual de las dosis prescritas y consumidas.
Proporciona una idea de la población tratada con una dosis habitual diaria del fármaco.	Un medicamento puede tener más de una indicación con diferentes dosis.
	No equivale a la dosis media ingerida.
	No todos los fármacos vendidos son ingeridos.
	Sólo indica el número medio de pacientes tratados en un día.
	No tiene en cuenta la estructura de la población.
	Poco útil para reflejar consumo de las combinaciones a dosis fijas.

Fuente: Dra. Cristina Lara

formación más cercana al consumo real, porque en los botiquines de las salas no suele haber almacenamiento de medicamentos; sin embargo, en algunas ocasiones puede haber cesión de algunas unidades a otras salas que ya han agotado sus existencias, o no contemplan los frascos que se han desechado porque se ha roto el vial.

De forma general se recomienda tener en cuenta una serie de factores a la hora de interpretar los EUM de consumo, pues pueden ser causa de sesgo.

- Los datos de consumo pueden estar sobrestimados ya que no todos los medicamentos vendidos son consumidos.
- La adquisición de medicamentos puede realizarse en distinta población de la de residencia. Esto no tiene repercusión cuando se estudia al total de la población pero no ocurre lo mismo cuando se trata de grupos más pequeños de población.
- Los resultados dan un dato de porcentaje de uso de un medicamento referido a la población total, pero éste puede estar uti-

lizado por grupos determinados de población. Al hacer comparaciones habría que tener en cuenta factores en el uso de medicamentos, como edad, sexo, factores sociodemográficos.

- Al hacer estudios comparativos entre distintos países hay que tener en cuenta una serie de características inherentes a cada uno de ellos como son algunos medicamentos como preparados vitamínicos, minerales, vacunas, productos de diagnóstico, si clasifican como medicamentos o no, en dependencia de la regulación vigente en los países; las dosis de los medicamentos que se presentan en asociación suelen variar de un país a otro, excepto para algunas asociaciones estandarizadas como trimetoprim / sulfametoxazol, levodopa / inhibidor de la descarboxilasa, estrógeno / progestágeno, por lo que habría que especificar las dosis en cada caso.

A manera de ejemplos relacionamos a continuación un grupo de estudios de utilización de medicamentos publicados y sus componentes principales (Tabla 1).

**TABLA 1.****ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA. ESTIMACIÓN DEL RIESGO CUANDO SE UTILIZA EL MÉTODO DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM).**

Publicación	Lara Bastanzuri C, Cires Pujol M, García Milián AJ. Consumo de antimicrobianos en APS. Rev Cubana Med Gen Integr 2003;19(4)
Objetivo	Describir el patrón de uso de los medicamentos para el tratamiento con antimicrobianos en APS en Cuba en el período de 1989 al 2000.
Tipo de estudio	Estudio retrospectivo, descriptivo, del tipo estudio de utilización de medicamentos de consumo.
Fuente de datos	Datos de consumo desde el 1 de enero de 1989 hasta el 31 de diciembre de 2000.
Variable principal	Consumo de medicamentos expresado en DHD x 1000 habitantes
Principales resultados	Las penicilinas son las de mayor consumo con tendencia al aumento, igual que los aminoglucósidos y la tetraciclina presenta cifras mayores de DHD. La tendencia del cloranfenicol es a disminuir. Excepto la doxiciclina, el resto de los antimicrobianos recomendados en la Guía Terapéutica para APS se encuentran en el Listado Básico de Medicamentos del país para el nivel primario de atención médica.
Publicación	Yodú Ferral N, Peña Fleites C, Menéndez Sánchez OM, Suffos Cabrera R, Yodú Ferral O. Estudio sobre la utilización de antimicrobianos en pacientes hospitalizados. Rev Cubana Hig Epidemiol 2000;38(2):117-21
Objetivo	Conocer los antimicrobianos más utilizados en pacientes ingresados con infecciones urinarias o infecciones respiratorias bajas y saber si estas indicaciones constan de un adecuado respaldo microbiológico y del laboratorio que avalen un uso apropiado de los mismos.
Tipo de estudio	Estudio retrospectivo, descriptivo, del tipo estudio de utilización de medicamentos indicación-prescripción.
Fuente de datos	Historias clínicas.
Variable principal	Antimicrobianos utilizados.
Principales resultados	Los estudios microbiológicos fueron escasos: urocultivo 39,9% y tinción de Gram del esputo 8,4% de los pacientes. La creatinina sérica se indicó solo en 64,4% de los tratados con antimicrobianos nefrotóxicos. Los antimicrobianos más utilizados en infecciones urinarias fueron: betalactámicos (27,8%), cotrimoxazol (21,4%) y cloranfenicol (18,3%) y en las infecciones respiratorias: betalactámicos (51,6%), aminoglucósidos (22,2%) y cotrimoxazol (18,3%).
Publicación	Blanco Hernández N, Cabrera Beltrán JA. Prescripción de antibióticos en el Policlínico "Mártires de Calabazar" Rev Cubana Med Gen Integr 2006;22(2)
Objetivo	Evaluar la adecuación de la prescripción de antimicrobianos a la política terapéutica establecida en la Atención Primaria de Salud, identificar los diagnósticos que con mayor frecuencia motivaban su prescripción, así como determinar los antimicrobianos prescritos más frecuentemente.
Tipo de estudio	Estudio observacional retrospectivo con el diseño de un estudio de utilización de medicamentos del tipo prescripción-indicación
Fuente de datos	Recetas médicas dispensadas en las farmacias del área de salud
Variable principal	Diagnósticos en los que se indicó un antimicrobiano.
Principales resultados	Los antimicrobianos prescritos con mayor frecuencia fueron: la tetraciclina, el cotrimoxazol, la penicilina G y la eritromicina; y los diagnósticos que motivaron su prescripción fueron las faringoamigdalitis agudas, seguidas de las infecciones bucodentales y del aparato urinario. La adecuación global del tratamiento fue de un 66%.

**TABLA 1.**  
**ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA. ESTIMACIÓN DEL RIESGO CUANDO SE UTILIZA EL MÉTODO DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) (CONTINUACIÓN).**

Publicación	Yera Alós I, Calvo Barbados DM, García Milián AJ. Manejo de la infección del tracto urinario Rev Cubana Farm 2005; 39(1)
Objetivo	Describir los antimicrobianos utilizados en el manejo de esta enfermedad en Cuba en el 2003 y evaluar la calidad de la prescripción farmacológica en estos pacientes.
Tipo de estudio	Estudio descriptivo, observacional y transversal del tipo de indicación – prescripción con elementos de esquema terapéutico y consecuencias prácticas.
Fuente de datos	Recetas de antimicrobianos con el diagnóstico de infección del tracto urinario, registradas en la Farmacia Principal Municipal.
Variable principal	Esquema terapéutico y se operacionalizó en adecuada o no en función de la dosis, intervalo y duración del tratamiento.
Principales resultados	Se utilizaron como principales fármacos el cotrimoxazol, la ciprofloxacina y el ácido nalidíxico. Los antimicrobianos utilizados no se comportan según lo recomendado y los esquemas terapéuticos, en su mayoría, son inadecuados, además existen problemas en la clasificación de las infecciones del tracto urinario.

Fuente: Dra. Cristina Lara

Si bien, son los estudios de utilización de medicamentos los encargados de seguir la vida de los fármacos en la comunidad una vez que han sido comercializados, éstos se complementan con los estudios de farmacovigilancia, que se encargan de describir los efectos indeseables que aparecen también con su uso.

Los llamados estudios de postcomercialización o de fase IV constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas y ocasionalmente efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento. El valor de los efectos adversos se puede establecer definitivamente cuando el medicamento es utilizado por un gran número de pacientes en la población general y en la práctica clínica habitual. Por tal motivo los medicamentos nuevos solo se deberían introducir en terapéutica en una población donde existan sistemas adecuados de seguimiento de su seguridad.

Con el objeto de investigar el comportamiento del medicamento luego de que su uso es aprobado por la autoridad sanitaria, muchos países han creado Sistemas de Farmacovigilancia destinados a recoger, analizar y distribuir información acerca de las reacciones adversas, recomendando las medidas que deben adoptarse<sup>20, 21, 23, 25</sup>.

**La OMS define «farmacovigilancia» como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.**

Reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS)<sup>12</sup>.

Los estudios de FARMACOVIGILANCIA consisten básicamente en la identificación de las reacciones adversas, empleando técnicas de análisis poblacional con bases farmacoepidemiológicas para una evaluación permanente del riesgo-beneficio de los medicamentos consumidos por la población. Es decir, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a reacciones adversas de los medicamentos, cuando son usados en la etapa postcomercialización por una población en condiciones naturales <sup>3, 6, 7</sup>.

La notificación de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la cuantificación de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa comunes (patología farmacológica) son los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. No invalida que se desarrollen otras formas de farmacovigilancia, sino que induce la necesidad de realizar estudios más definidos. Las estrategias de mayor utilización para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos consisten en:

- a. **Reporte de un caso:** Notificación espontánea de reacciones adversas y/o publicaciones
- b. **Serie de casos** (publicaciones en boletines y/o revistas).
- c. **Estudios de cohortes.**
- d. **Estudios de casos y controles.**
- e. **Ensayos clínicos controlados.**

En todos los medicamentos, los beneficios vienen a compensar la posibilidad de sufrir efectos adversos. Es posible minimizar éstos velando por un uso apropiado de medicamentos, utilizando aquellos que sean seguros, eficaces y de calidad. Esto se logra llevando a cabo las siguientes acciones:

- Lograr que se anticipen y gestionen los riesgos asociados al uso de fármacos.

- Proporcionar a las autoridades la información necesaria para corregir las recomendaciones sobre el uso de los medicamentos.
- Mejorar la comunicación entre los profesionales de la salud y el gran público.
- Formar a los profesionales de la salud para que entiendan la eficacia y los riesgos de los medicamentos que prescriben.
- Promover la confianza de los pacientes en los medicamentos que están utilizando, confianza que puede hacerse extensiva a los servicios de salud en general.

## REACCIÓN ADVERSA A ANTIBIÓTICOS. UN PROBLEMA DE GRANDES MAGNITUDES.

Los posibles efectos secundarios de los antibióticos incluyen reacciones alérgicas, así como una variedad de problemas gastrointestinales, como náuseas, diarrea y otros. A veces estos efectos secundarios son inevitables, pero utilizándolos de forma apropiada se puede minimizar su riesgo.

Diferentes publicaciones ponen de manifiesto la magnitud del riesgo asociado al uso de antibióticos. En Estados Unidos se registran más de 140.000 reacciones negativas al uso de antibióticos, sobre todo alérgicas y se estima que por año ocurren 142.000 visitas a emergencia por esta causa. La penicilina y antibióticos relacionados como la amoxicilina, que se prescriben ampliamente y se consideran seguros, provocaron la mitad de las visitas a emergencia y las cefalosporina, fluoroquinolonas y antibióticos nuevos causaron el resto. Sin embargo los datos muestran que el 22% fueron causados por errores o sobredosis. Otros estudios sugirieron que la mitad de las 100 millones de prescripciones de antibióticos emitidas por infecciones res-

piratorias en Estados Unidos son innecesarias. La mayoría de esas infecciones son causadas por virus, para los cuales los antibióticos son inútiles.

Cuba muestra una elevada tasa de reacciones adversas por medicamentos, con más de 600 asociaciones farmacorreacción por millón de habitantes y son los antimicrobianos el primer grupo farmacológico relacionado con ellas, entre los que se destacan las Penicilinas (rapilenta y cristalina), el Cotrimoxazol y la Ciprofloxacina. Aparecen como las más frecuentes la fiebre, náuseas y vómitos; las alérgicas: hinchazón de la cara, picazón, erupciones en la piel y, en casos severos, dificultad para respirar; la sensibilidad a la luz solar, pérdida de apetito, diarreas y colitis, visión borrosa y alteración del sistema nervioso.

Estudios realizados en el ámbito hospitalario, en cuidados intensivos pediátricos mostró RAM asociadas a nefrotoxicidad, hematotoxicidad y alteraciones electrolíticas relacionadas al uso de aminoglucósidos, vancomicina, ceftriaxona y piperacilina con tazobactam<sup>24</sup>.

Dado que los antibióticos son de prescripción frecuente y la magnitud de las reacciones adversas que se asocian a su uso, la administración de antibióticos debe individualizarse con base en la situación clínica, la información microbiológica y las consideraciones farmacológicas específicas en cada caso y sobretodo solo indicarlas cuando esté justificado.

## LOS COMITÉS FÁRMACOTERAPÉUTICOS COMO HERRAMIENTA PARA LOGRAR UN USO APROPIADO DE MEDICAMENTOS

Con frecuencia los medicamentos se gestionan y utilizan de forma ineficiente e inapropiada,

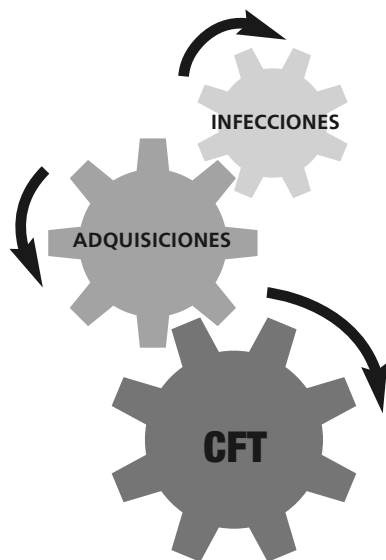
debido a numerosos factores, como una capacitación inadecuada del personal de salud, la inexistencia de programas de actualización de conocimientos y supervisión permanentes, o la ausencia de información farmacológica actual, confiable y no sesgada.

**La finalidad de un CFT es asegurar que se proporciona a los pacientes una asistencia de la mejor calidad y con el menor costo posible, determinando qué medicamentos deben estar disponibles, y a qué costo, y cómo deben utilizarse.**

Un comité de farmacoterapia (CFT) puede mejorar de forma significativa el uso de medicamentos y reducir los costos en los centros de atención de salud por medio de las medidas siguientes:

- Elaborar políticas farmacéuticas.
- Evaluar y seleccionar los medicamentos de la lista del formulario.
- Elaborar (o adaptar) y ejecutar las directrices terapéuticas normalizadas.
- Evaluar el uso de medicamentos para detectar problemas.
- Adoptar medidas destinadas a mejorar el uso de medicamentos.
- Gestionar las reacciones adversas a los medicamentos y los errores de medicación.
- Informar a todos los miembros del personal sobre los problemas, políticas y decisiones relativas al uso de medicamentos.

Puede resultar fácil crear un CFT, pero muy difícil garantizar que funciona de forma eficaz. Para que un CFT funcione debe contar con un enfoque multidisciplinario y transpa-



rente, competencia técnica y un mandato oficial. Un comité de farmacoterapia puede asumir muchas funciones y debe decidir cuáles adoptará como prioritarias; esta decisión puede estar condicionada por las capacidades y la estructura existentes en su ámbito de actuación. Asimismo, algunas funciones deberán coordinarse con otros comités o equipos, por ejemplo con el comité de control de las infecciones o el equipo de adquisiciones.

### Subcomité de antimicrobianos

Los antimicrobianos están entre los medicamentos más caros y, a menudo, consumen la mayor parte del presupuesto de los hospitales. El uso de antimicrobianos, además de entrañar los peligros normales asociados al uso de fármacos, contribuye al desarrollo de la resistencia antimicrobiana, y un control deficiente de las infecciones favorece la proliferación de patógenos resistentes. Una de las estrategias más importantes para mejorar el uso de antimicrobianos es la creación de un subcomité del CFT especializado en antimicrobianos. El objetivo del subcomité de

antimicrobianos es prestar asistencia al CFT en la gestión de los antimicrobianos, sobre todo, para garantizar que se disponga de antimicrobianos seguros, eficaces y costo efectivos; que sólo se utilicen en los casos en que están indicados médicamente, en la dosis correcta y durante el tiempo apropiado y se ofrezca la información correcta a los enfermos para que éstos consuman los antimicrobianos correctamente.

Las funciones del subcomité de antimicrobianos son similares a las del CFT, pero este subcomité presta especial atención a los fármacos antimicrobianos. Lo ideal sería que el subcomité asumiera las siguientes funciones:

- Asesorar al CFT y al personal médico sobre todos los aspectos del uso y el mal uso de los antimicrobianos.
- Ayudar a evaluar y seleccionar antimicrobianos para su inclusión en el formulario y las directrices terapéuticas normalizadas.
- Elaborar políticas sobre el uso de antimicrobianos para que las aprueben el CFT y el personal médico. Las políticas deberán contener apartados específicos sobre los métodos para limitar y restringir el uso de antimicrobianos en los dispensarios de los hospitales y centros de atención primaria.
- Participar en programas de garantía de la calidad de la prescripción y en evaluaciones del uso de fármacos, destinados a garantizar el uso de antimicrobianos eficaces y de calidad aceptable, sólo cuando estén médicamente indicados, en la dosis correcta y durante el tiempo adecuado.
- Participar en programas formativos para el personal de atención de salud.
- Colaborar con el comité de control de infecciones en lo que respecta a la evaluación y el uso de datos obtenidos mediante el seguimiento de la sensibilidad microbiana

y los perfiles de resistencia en los dispensarios de hospitales y centros de atención primaria.

Deben llevarse a cabo de forma periódica auditorias del uso de antimicrobianos para garantizar que los prescriptores cumplen la política y las directrices sobre antimicrobianos del hospital. Debe realizarse un seguimiento de los medicamentos proporcionados al dar de alta a los enfermos hospitalizados y aquellos que se recetan a los enfermos ambulatorios con el fin de contener la proliferación de bacterias resistentes a los antimicrobianos en la comunidad. Algunos indicadores para la evaluación del uso de antimicrobianos son los siguientes:

1. Número promedio de antibióticos por paciente ingresado y día.
2. Proporción de pacientes de cirugía a los que se proporciona una profilaxis quirúrgica adecuada.
3. Número de antibiogramas notificados por ingreso hospitalario
4. Uso de antimicrobianos a nivel global y por servicios: pacientes que utilizan antimicrobianos/pacientes monitoreados (muestra) por 100.
5. Uso inadecuado de antimicrobianos, a nivel global y por servicio: pacientes en los que se identifica prescripción inadecuada/pacientes que utilizan antimicrobianos por 100.
6. Costo de antimicrobianos en el hospital y por servicios.
7. Índice de eficiencia (pacientes con modificación del tratamiento/pacientes evaluados)
8. Índice de cobertura (pacientes con tratamiento recibido/pacientes tributarios de tratamiento).



## BIBLIOGRAFÍA

1. Snow V. Vademécum 2005. [Citado Diciembre 2012]. Disponible En: [Www.Iqb.Es/Cbasicas/Farma/Farma04/Indicea.Htm](http://Www.Iqb.Es/Cbasicas/Farma/Farma04/Indicea.Htm)
2. Pérez Peña J. Marco Lógico Para La Selección De Medicamentos. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000;16(2):177-85. Citado El 10 De Diciembre De 2012. Disponible En: [Http://Bvs.Sld.Cu/Revistas/Mgi/Vol16\\_2\\_00/Mgi13200.Pdf](http://Bvs.Sld.Cu/Revistas/Mgi/Vol16_2_00/Mgi13200.Pdf)
3. Who | Medicines: Rational Use Of Medicines [Internet]. Who. [Citado 12 De Enero De 2013]. Recuperado A Partir De: [Http://Www.Who.Int/Medicentre/Factsheets/Fs338/En/Index.Html](http://Www.Who.Int/Medicentre/Factsheets/Fs338/En/Index.Html)
4. Oms. Perspectivas Políticas Sobre Medicamentos De La Oms — Promoción Del Uso Racional De Medicamentos: Componentes Centrales. Who/Edm/2002.3
5. Dukes M.N.G Et Al. Drug: Utilization Studies. Methods And Uses. Copenhagen, Who Regional Publications European Series No.45, 1993.
6. Wade O. Estudios De Utilización De Medicamentos: Los Primeros Intentos. Conferencia Plenaria. En: Sjöqvist F. Los Estudios De Utilización De Medicamentos: Implicaciones Para La Atención Médica *Acta Medica Scandinavica*, 1984, Supl. 683:7-9. 683:7-9.
7. Dukes M.N.G. El Desarrollo De Los Ladrones De Los Años Noventa. En: *La Terapia De Auditoría De Drogas*. Estocolmo, Suecia Farmacéutica Press, 1992.
8. Engel A, Siderius P. El Consumo De Drogas.. Informe Sobre Un Estudio De 1966-1967. Copenhagen, Oficina Regional Para Europa, 1968 (Euro 3101).
9. Consumo De Drogas. Informe Sobre Un Simposio De Oslo De 1969. Copenhagen, Oficina Regional Para Europa, 1970 (Euro 3102).
10. Hall Rc. Salón De Rc. Consumo De Drogas En Australia. En: Sjöqvist F, Agenäs I, Eds. Los Estudios De Utilización De Medicamentos: Implicaciones Para La Atención Médica *Acta Medica Scandinavica*, 1983, Supl. Xxx:79-80.
11. Drug Utilization Research Group, Latin America. Multicenter Study On Self-Medication And Self-prescription In Six Latin American Countries. *Clinical Pharmacology And Therapeutics* 1997; 61: 488-493.
12. Hector Buschiazzo, Albin Chaves, Albert Figueras Y Joan-Ramón Laporte. Utilización De Los Medicamentos En América Latina: El Ejemplo De Durg-La. Disponible En: [Http://Apps.Who.Int/Medicinedocs/En/D/Js5524s/10.Html](http://Apps.Who.Int/Medicinedocs/En/D/Js5524s/10.Html)
13. Strom Bl. What Is Pharmacoepidemiology? En: Brian L. Strom Ed. En: *Pharmacoepidemiology* (2ª Ed.). Chichester: Wiley, 1994.
14. Iñesta García A. Sobre Medicamentos Y Farmacoeconomía. Madrid: Escuela Nacional De Sanidad-Instituto De Salud Carlos Iii, Octubre 2011. Citado El 10 De Diciembre De 2012. Disponible En: [Http://Www.Isciii.Es/Isciii/Es/Contenidos/Fd-Publicaciones-Isciii/Fd-Documentos/2011-0966\\_Sobre\\_Medicamentos\\_Y\\_Farmacoeconomia.Pdf](http://Www.Isciii.Es/Isciii/Es/Contenidos/Fd-Publicaciones-Isciii/Fd-Documentos/2011-0966_Sobre_Medicamentos_Y_Farmacoeconomia.Pdf)
15. Laporte J, Stolley P. *Pharmadoepidemiology*, 3th Edition, Edited By B.L. Stromg 2000:75
16. Arnau Jm. Estudios De Utilización De Medicamentos. En: *Farmacoepidemiología*, Luis Matos (Ed). Santiago De Compostela: Xunta De Galicia, 1995: 191-204.
17. Figueras A, Valano A, Narvaez E. Fundamentos Metodológicos. Una Aproximación Práctica Para Estudios En El Ámbito Hospitalario. Managua, Minsa, 2003. Página 27
18. Figueiras A, Caamano F, J Gestal Otero J. Metodología De Los Estudios De Utilización De Medicamentos En Atención Primaria. *Gac Sanit* 2000; 14 (Suplemento 3):7-19.
19. Laporte Jr, Tognoni G. Principios De La Epidemiología Del Medicamento. 2 Ed., Masson-Salvat, 1993.
20. Arnau Jm, Vallano A. Estudios De Utilización De Medicamentos. *Medicamento Y Salud* 2: 78. En Línea 1999. Fecha De Acceso 10 De Diciembre De 2012. Disponible En: [Http://Www.Femeba.Org.Ar/Fundacion/QuienSomos/Novedades/Medicamentosysalud/Mysv3n27277.Pdf](http://Www.Femeba.Org.Ar/Fundacion/QuienSomos/Novedades/Medicamentosysalud/Mysv3n27277.Pdf)
21. González López-Valcárcel B, Cabeza Mora A, López Cabañas A, Díaz Berenguer Ja, Álamo Santana F, Ortún Rubio V. Evolución De Los Estudios De Utilización De Medicamentos: Del Consumo A La Calidad De La Prescripción. *Cuadernos Económicos De I.C.E.* N° 67 Pág. 161-189.
22. Álvarez Luna F. Farmacoepidemiología. Estudios De Utilización De Medicamentos. Parte I: Concepto Y Metodología. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(3): 129-136.
23. Albert Figueras, Antonio Vallano, Edgar Narváez Fundamentos Metodológicos De Los Eum. Una Aproximación Práctica Para Estudios En Ámbito Hospitalario
24. Vallejo V. Reacciones Adversas Por Antibióticos En Una Unidad De Cuidados Intensivos Pediátricos Y Neonatal De Bogotá. *Biomédica* 2007;27:66-75.



## CAPÍTULO 6

**ELEMENTOS ESENCIALES PARA UNA BUENA PRESCRIPCIÓN: EVALUANDO COSTOS, MIRANDO LOS MEDICAMENTOS DESDE UNA PERSPECTIVA ECONÓMICA. APLICACIÓN DE ESTUDIOS FÁRMACO-ECONÓMICOS**

## INTRODUCCIÓN

La evaluación clínica de un fármaco y su posible interés terapéutico se basan en comparar los efectos beneficiosos y perjudiciales de éste, de forma que el fármaco se utiliza si los primeros son suficientemente importantes para compensar la aparición de los segundos, o sea si el beneficio compensa el riesgo. Sin embargo, a la hora de elegir un fármaco u otro cada día resulta más importante considerar su costo.

El objetivo general de cualquier programa de uso adecuado de antimicrobianos debe ser: mejorar su utilización, reducir la resistencia bacteriana, mejorar el estado del paciente y disminuir el gasto para el sistema de salud. Dentro de los costos generados por el uso inapropiado de antimicrobianos, se encuentra el causado por la prescripción excesiva y la aplicación innecesaria de fármacos de utilidad no demostrada, que afectan al paciente, comunidad, así como al sistema de salud.

## OBJETIVOS

1. Establecer la necesidad de la visión de costos en el uso apropiado de los antibióticos.
2. Conocer la evaluación económica en el uso de medicamentos, como herramienta de apoyo en la investigación.

En la actualidad uno de los temas más trascendentales, relativo a las intervenciones sanitarias, es la evaluación económica. El efecto combinado del envejecimiento de la población, producto de un alargamiento de los años de vida unido a una reducción de las tasas de natalidad y la innovación en el sector sanitario, produce un incremento constante del consumo y por lo tanto del gasto por persona en cuidados sanitarios. Cabe esperar una tendencia al aumento continuo de la demanda ya que se incrementa el porcentaje de personas mayor de 65 años.

La constante innovación que se incorpora al sector salud contribuye al incremento de los costos, pues suelen ser más caras. Aunque en la mayoría de las innovaciones pueden revelarse eficaces, es necesario prestar atención a su evaluación, ya que, debido a su rápida difusión

**Economía** es la ciencia que estudia como los individuos y la sociedad eligen, dentro de las distintas alternativas, la utilización de sus escasos recursos monetarios y no monetarios, para producir, distribuir o consumir mercancías a corto, mediano y largo plazo.

**Economía de la salud:** aplicación de las teorías, conceptos y técnicas de la economía al sector salud por un lado y hacia las necesidades de salud y sus determinantes por el otro.

podría darse el caso de un elevado grado de utilización de una innovación más costosa con una eficacia no suficientemente probada. La utilización indiscriminada de determinadas técnicas, sin tener en cuenta la necesidad real de los pacientes, puede resultar muy ineficiente y contribuir a un incremento del costo, sin contrapartida alguna. Nuestra sociedad asigna cada vez más recursos a la asistencia sanitaria, pero es importante tener en cuenta que con independencia de la riqueza de un país, los recursos son siempre limitados por lo que se requiere realizar un uso eficiente y esto justifica la necesidad de evaluar económicamente las intervenciones sanitarias<sup>1</sup>.

En los medios asistenciales es muy frecuente la idea de que la necesidad de la evaluación económica es consecuencia de una grave y coyuntural limitación de los recursos disponibles. Lógicamente, esto no es cierto de manera absoluta debido a que de un modo u otro, los recursos siempre son limitados. Por otra parte, es preciso señalar que los recursos son menores que las necesidades potenciales o que la demanda de intervenciones sanitarias, teniendo en cuenta que ambas pueden crecer infinitamente, dado que resulta imposible imaginar una solución

definitiva de los problemas de salud. Esta limitación de recursos implica la elección constante, dentro de alternativas que en ocasiones son excluyentes, de ahí que la optimización de recursos constituya una necesidad inevitable. Así, el bienestar puede conseguirse por diferentes vías, y existe un *costo oportunidad* que representa el *costo de haber tenido que renunciar a la mejor opción alternativa como consecuencia de haber elegido una opción dada*<sup>2</sup>. Las posibilidades de mejora de la salud son ilimitadas, pero con un determinado costo oportunidad, habría que, destinar de otros sectores productivos, recursos, bienes y servicios de otra naturaleza que también contribuirían a generar bienestar.

Entonces, economía de la salud sería la aplicación de las teorías, conceptos y técnicas de la economía al sector salud por un lado y hacia las necesidades de salud y sus determinantes por el otro. Es la disciplina científica que se ocupa del financiamiento, producción, distribución y consumo de aquellos bienes y servicios que satisfacen necesidades sanitarias con eficiencia y equidad. Estudia la oferta y la demanda de

los servicios de salud así como las condiciones económicas de la política de inversión sanitaria en los diferentes modelos de provisión de salud. En la actualidad la economía de la salud constituye una opción de gran utilidad para generar nuevos enfoques en el estudio y resolución de los problemas relacionados con las necesidades de salud y los servicios. Provee de herramientas para la toma de decisiones y contribuye a articular las prioridades epidemiológicas con la realidad económica a fin de seleccionar la mejor opción para la asignación de los recursos disponibles<sup>3</sup>.

## LA EVALUACIÓN ECONÓMICA APLICADA A LOS MEDICAMENTOS. CARACTERÍSTICAS Y METODOLOGÍA

La situación económica imperante, impone cada vez con más fuerza la necesidad de reducir las decisiones arbitrarias en la utilización de los escasos recursos disponibles. Esto implica la necesidad de aplicar instrumentos que perfeccionen los mecanismos de toma de decisiones, que redunden en mejores resultados sanitarios con costos prudentes para nuestra sociedad. Ahora bien, la elección de alternativas es un proceso de toma de decisiones que requiere una fundamentación científica, por lo que la utilización de análisis epidemiológicos para determinar la eficacia y la efectividad de las intervenciones y los análisis económicos, que identifiquen la relación entre los efectos y los costos, constituyen herramientas imprescindibles en dicho proceso.

**Evaluación económica:** conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigido a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad.

Uno de los instrumentos más útiles para la toma de decisiones es la *evaluación económica*. Ésta requiere que previamente se hayan realizado otras evaluaciones. En primer lugar es necesario tener información sobre la *eficacia* o capacidad potencial de una tecnología sanitaria para conseguir un resultado sobre la salud y sobre la *efectividad* de la intervención o sea su capacidad de conseguir un resultado sobre la salud teniendo en cuenta las condiciones de su aplicación a una sociedad con pautas sociales, culturales y económicas concretas<sup>4</sup>. Además, puede ser de utilidad contar con otras evaluaciones como la de carácter administrativo, más interesada en estudiar las consecuencias jurídicas y presupuestarias de las acciones sanitarias y la evaluación política de las posibles opciones sanitarias. Por lo tanto se requiere de una labor interdisciplinaria que viene a orientar la toma de decisiones en las políticas sanitarias.

La *evaluación económica* compara todos los recursos empleados en la aplicación de los cursos de acción sanitaria, respecto de todas las conse-

cuencias que de su empleo se derivan, al objeto de mejorar el proceso de toma de decisiones en relación con la ejecución de los mismos<sup>5</sup>. Se trata por lo tanto de un proceso analítico que persigue establecer criterios que puedan resultar útiles para la elección apropiada entre las diferentes alternativas u opciones de aplicación de los escasos recursos sanitarios disponibles.

Entre las cuestiones susceptibles de evaluación (desde la óptica económica y dentro del ámbito sanitario), pueden plantearse temas tales como:

- ¿Cuál es la alternativa clínica más eficiente entre las existentes para alcanzar un objetivo sanitariamente deseable?
- ¿Hacia qué colectivos o grupos de pacientes debe orientarse una intervención de Salud Pública?
- ¿En qué fase del proceso sanitario deben ser empleados los recursos o medios disponibles?
- ¿En dónde deben utilizarse con prioridad los recursos?
- ¿Cuál es el beneficio social neto aportado por el sistema sanitario?
- ¿Cuál es el volumen de actividad clínica, farmacológico o tecnológica más eficiente para cada procedimiento?

Se puede evaluar cualquier decisión que signifique elegir entre dos o más opciones y que tenga una repercusión en la salud y en la utilización de los recursos. A modo de ejemplo, se pueden evaluar programas de prevención, estrategias terapéuticas, lugares apropiados para aplicar tratamientos en el hogar o en el hospital, decisiones de regulación externas al sistema sanitario que tengan efectos sobre la salud, entre otras.

**Evaluación económica de medicamentos:** se define como la determinación de la eficiencia de un tratamiento farmacológico y su comparación con las otras opciones con el fin de seleccionar aquellos con una relación costo/efectividad más favorable.

Como es de esperar el proceso de Evaluación Económica (EE) se ha centrado en aquellas tecnologías sanitarias de las que mejor se conocen sus costos o sus efectos. Los medicamentos cumplen estas características y, por ello, su EE se ha convertido en uno de los ejes centrales de la Economía de la Salud.

La evaluación clínica de un fármaco y su posible interés terapéutico se basan en comparar los efectos beneficiosos y perjudiciales de éste, de forma que el fármaco se utilizará si los primeros son suficientemente importantes para compensar la aparición de los segundos, o sea, si el beneficio compensa el riesgo. Sin embargo, a la hora de elegir un fármaco u otro cada día resulta más importante considerar su costo<sup>6</sup>.

Antes de definir que es Farmacoeconomía, vamos a referirnos a tres conceptos básicos, que manejamos comúnmente pero que en este contexto se requiere distinguir con claridad: eficacia, efectividad y eficiencia.

La *eficacia* refleja los beneficios de un fármaco en condiciones ideales, en fase experimental. Habitualmente tiene lugar en un ensayo clínico con unos pacientes seleccionados, según criterios de inclusión y exclusión, con determinadas restricciones y se tiene una vigilancia estrecha del cumplimiento terapéutico y un riguroso control de la evolución del paciente.

Hablamos de *efectividad* cuando lo que se miden son los beneficios del fármaco, al ser usado en la práctica clínica habitual, por lo que se trata del uso del medicamento en condiciones menos rigurosas que las del ensayo clínico.

Cuando además de tener en cuenta los resultados que se obtienen al administrar un fármaco se consideran sus costos, estamos hablando de *eficiencia*.

La Farmacoeconomía es la aplicación del análisis económico en el campo de los medicamentos. Habitualmente, se utiliza como sinónimo de Evaluación Económica de Me-

dicamentos. Otras veces, se usa en un sentido más amplio, que incluye otras formas de análisis de medicamentos y su estructura, organización y regulación. La farmacoeconomía se encuentra inmersa dentro de una disciplina más amplia denominada Evaluación de Tecnología Sanitaria. La OMS considera Tecnología Sanitaria a aquellos equipos, medicamentos, técnicas y procedimientos que intervienen en el campo de la salud<sup>7</sup>.

### Métodos de evaluación económica de medicamentos

Se distinguen los siguientes métodos a utilizar en una evaluación económica de fármacos<sup>8</sup>:

- 1) Evaluaciones económicas prospectivas realizadas dentro de los ensayos clínicos
- 2) Análisis retrospectivos de información procedente de bases de datos, revisiones de la literatura, etc.
- 3) Realización de modelos económicos mediante una combinación de datos de diverso origen y la realización de determinadas suposiciones.

Las ventajas e inconvenientes de la aplicación de estos métodos se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA APLICACIÓN DE LOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS		
Métodos	Métodos Prospectivos	Métodos Retrospectivos
Ventajas	Calidad de los datos Selección de la muestra Medición de parámetros de interés fijado a priori Fiabilidad de los resultados	Datos de efectividad Bajo costo Rapidez Posibilidad de estudiar mayor número de pacientes
Inconvenientes	Datos de eficacia y no de efectividad Elevado costo Lentitud	Calidad de los datos Fiabilidad de los resultados Dificultad de evaluar determinadas variables (por ej. Calidad de vida)

Fuente: Adaptado de Sacristán y col<sup>9</sup>.

En los modelos farmacoeconómicos se utiliza toda la información disponible: ensayos clínicos (prospectivos o ya realizados), bases de datos, historias clínicas, opiniones de expertos y revisiones de la literatura. Toda esa información se integra y, mediante técnicas de simulación basadas en determinadas suposiciones, se calcula, de forma aproximada, la repercusión clínica y económica de la utilización de las distintas alternativas de tratamiento. Esta es la ventaja principal de los modelos económicos; de forma relativamente rápida y barata, se obtiene una información de suma utilidad para la toma de decisiones. La calidad dependerá directamente de la validez de la información, empleada en su realización, de su transparencia y posibilidad de reproducción.

### Características distintivas de las evaluaciones económicas de medicamentos

Con mucha frecuencia el término evaluación económica (EE) es citado indistintamente para referirse a un determinado grado de control de los recursos, sin que esto implique

realmente un verdadero acercamiento a la eficiencia. Independientemente de las actividades, en que se aplique dos rasgos caracterizan el análisis económico. En primer lugar los costos y las consecuencias o resultados de las actividades evaluadas y en segundo con la elección se busca identificar y hacer explícitos un conjunto de criterios que puedan resultar útiles para decidir, entre los diferentes usos, que puedo dar a los recursos disponibles, siempre escasos. Por lo tanto los componentes básicos de cualquier evaluación económica son identificar, cuantificar, valorar, comparar costos y consecuencias de las alternativas consideradas.

Michael F. Drummond<sup>9</sup>, autor de referencia, a la hora de abordar estos temas, propone usar estas dos características para distinguir y clasificar las situaciones frecuentes en la literatura sobre EE. La respuesta a dos preguntas:

1. ¿Se compara entre dos o más alternativas?
2. ¿Se examinan tanto los costos como las consecuencias de las alternativas?

Esto permite clasificar los estudios en análisis parciales y análisis completos (Figura 1).

**FIGURA 1.**  
CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DE LAS EVALUACIONES DE ATENCIÓN DE LA SALUD

		<b>¿Se examinan tanto los costos (entradas) como los resultados (salidas) de las alternativas?</b>		
		<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>
		Solo los resultados	Solo los costos	
<b>¿Hay comparación entre dos o más alternativas?</b>	<b>NO</b>	<b>1A</b> Evaluación parcial Descripción de resultados	<b>1B</b> Evaluación parcial Descripción de costos	<b>2</b> Evaluación parcial Descripción costo - resultado
	<b>SÍ</b>	<b>3A</b> Evaluación parcial Evaluación de la eficiencia o efectividad	<b>3B</b> Evaluación parcial Análisis de costos	<b>4</b> Evaluación económica completa

Fuente: Tomado de Drummond<sup>9</sup>



**Los análisis parciales** no evalúan de forma simultánea costos y consecuencias; y/o comparan dos o más alternativas de acción para el mismo objetivo. En sentido general, se puede decir que no sirven para medir eficiencia. Sin embargo pueden ser de utilidad en determinadas situaciones, por ejemplo, la descripción de costos (sólo se estudian los costos correspondientes a una única alternativa) puede resultar útil para medir e incluso comparar costos en sentido espacial o temporal, aunque resulte inadecuado como medida de la eficiencia. Por ejemplo, de este tipo de estudio se puede mencionar la reducción de costos (cifrada en un % determinado) de una institución de salud y la determinación del costo de la enfermedad.

**Los análisis completos** cumplen las condiciones básicas de examinar de forma simultánea costos y consecuencias; y/o comparan dos o más alternativas de acción para el mismo objetivo. Sirven para medir eficiencia. Existen cuatro tipos de análisis completos: Minimización de Costos, Análisis Costo Efectividad, Análisis Costo Utilidad y Análisis Costo Beneficio. Todos miden los costos pero difieren entre sí en la medida y expresión de los resultados de salud obtenidos<sup>10</sup>.

**Minimización de costos.** Es cuando comparamos dos o más opciones de tratamiento que tienen el mismo resultado sanitario (efectividad), en todas las circunstancias, los

mismos riesgos y los mismos efectos secundarios, comparándose solo los costos directos de las opciones para identificar la alternativa menos costosa. La evidencia de la efectividad se obtiene, normalmente, de los ensayos clínicos controlados. Sin embargo, dado que encontrar un medicamento con idéntico nivel de efectividad es muy raro, la realización de este tipo de análisis es relativamente infrecuente en el campo sanitario.

**Análisis de Costo-Beneficio.** Forma de evaluación económica en la que tanto los costos, como las consecuencias (beneficios) de un programa, vienen expresados en términos monetarios. Puede utilizarse para medir costos y beneficios de un tratamiento que puede sustituir a otro que ya está aplicándose. El principal problema se encuentra en la validez y fiabilidad de los métodos utilizados para la valoración monetaria de los beneficios. Los más utilizados son el enfoque del capital humano y el de la disponibilidad a pagar. Además plantean diversos problemas éticos.

**Análisis de Costo-Efectividad.** Es el más utilizado en el ámbito internacional en el sector sanitario. Trata de identificar y cuantificar los costos y los resultados de diversas opciones o procedimientos alternativos para alcanzar un mismo objetivo, en donde los costos vienen expresados en términos monetarios, y las consecuencias (efectos) en unidades clínicas habituales. Los resultados se expresan

MEDICIÓN DE LOS COSTOS Y CONSECUENCIAS EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Tipo de estudio	Medida de los costos	Identificación de los efectos	Medida de los efectos
AMC	\$	Idénticas	Ninguna
ACE	\$	Efecto único común	Unidades naturales
ACU	\$	Efecto único / múltiples común o no	AVAC
ACB	\$	Efecto único / múltiples común o no	\$

como una razón entre sus costos y efectos clínicos, por ejemplo dólares por vida salvada, o dólares por complicaciones evitadas.

**Análisis Costo-Utilidad.** Es la forma de evaluación económica de más reciente aplicación en el sector sanitario, que trata de identificar y cuantificar los costos y los resultados de procedimientos alternativos para alcanzar un mismo objetivo, en donde los costos vienen expresados en términos monetarios, y las consecuencias (utilidades percibidas y valoradas subjetivamente por los usuarios) en términos de calidad de vida percibida o períodos de tiempo saludables. La unidad de medida empleada en este análisis es "Años de vida ajustados por calidad (AVAC)". Se basa en el principio de que un año de vida en un estado de salud puede ser equivalente a más de un año de vida en un estado de mala salud. (Klarman 1968 ACE, Alternativas de Tratamientos de Insuficiencia renal crónica. Hipótesis: 1,25 años de vida ganados por un paciente en diálisis equivalían a 1 año de vida de un paciente transplantado)<sup>5</sup>. Se han desarrollado diferentes instrumentos para medir y valorar la calidad de vida y bienestar por el paciente<sup>11</sup>.

### **Pasos a seguir en una evaluación económica**

A pesar de que aún existen varios aspectos no resueltos, los pasos a seguir para realizar una evaluación económica de medicamentos están bien definidos (figura 2). Se trata de medir los costos y los efectos de las opciones que quieren compararse, elegir el tipo de análisis más adecuado y aplicando el análisis incremental y el análisis de sensibilidad, llegar a obtener unos resultados.

Dos elementos particularizan estos estudios: el análisis de las perspectivas y, las alternativas de tratamiento a comparar.

**Análisis de las perspectivas.** Este es uno de los puntos más importantes en una EE.

Mientras que en un ensayo clínico la perspectiva es siempre la misma, es decir los datos generados son útiles y generalizables para todas aquellas personas y organizaciones relacionadas con la salud, la realización de un estudio farmacoeconómico dependerá del punto de vista considerado (paciente, sociedad, sistemas de salud). La perspectiva deberá estar justificada según la pregunta planteada y a su vez determinará el tipo de estudio. Un mismo estudio puede llevar a distintas conclusiones dependiendo de la perspectiva planteada y es poco probable que un mismo estudio pueda aportar resultados válidos para todos los grupos implicados. Siempre que existan dudas, se debe emplear la perspectiva de la sociedad por ser la más amplia y la que más elementos analiza.

**Análisis de alternativas.** Aunque sería deseable comparar la nueva opción con todas las demás, en la práctica esto resulta imposible, por lo que deben considerarse todas las alternativas "relevantes". Aunque no existe acuerdo sobre cuáles son las relevantes, se incluyen las más utilizadas en la práctica clínica diaria, las más baratas o las más eficientes o todas las posibles. De forma similar a un ensayo clínico, los tratamientos deberán ser reproducibles en cuanto a dosis, intervalo de administración o duración y se analizará la opción de "no hacer nada", cuando proceda (Figura 2).

Cada vez resulta más importante realizar una evaluación farmacoeconómica de las alternativas disponibles para tratar una determinada enfermedad, de forma paralela a la evaluación clínica clásica. No puede hablarse exclusivamente de los costos de los tratamientos sin ponerlos en relación con sus efectos, esto hace posible determinar la eficiencia de los tratamientos farmacológicos. Es necesario mejorar la metodología utilizada y llegar a acuerdos internacionales que contribuyan a mejorar la calidad de este tipo de estudios. Esto permitirá que la toma de decisiones estén basadas en conclusiones cada



Fuente: Adaptado de Sacristán y col<sup>5</sup>.

vez más válidas y por lo tanto lograr un uso más apropiado de los medicamentos<sup>12</sup>.

## ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS EN LA EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS

Los antimicrobianos (ATM) representan entre el 30 y el 50% del presupuesto hospitalario, si bien no son los medicamentos más caros, su peso económico en la farmacia es muy importante por su volumen de uso<sup>13</sup>. Estudios realizados indican que entre el 20-25% de los enfermos hospitalizados reciben antibióticos y que éstos se usan de forma inadecuada en un alto porcentaje (30-60%), este grado de inadecuación suele ser mayor en el uso profiláctico que en el terapéutico<sup>14</sup>. Para prevenir la resistencia antimicrobiana, dado que el desarrollo de nuevos productos es un proceso lento, es necesario optimizar y ex-

tender la efectividad de los agentes disponibles, lo cual implica la importancia de la administración en forma adecuada<sup>15</sup>.

El objetivo general de cualquier programa de uso adecuado de ATM debe ser: mejorar su utilización, reducir la resistencia bacteriana, mejorar el estado del paciente y disminuir el gasto para el sistema de salud. Dentro de los costos generados por el uso inapropiado de ATM, se encuentra el causado por la prescripción excesiva y la aplicación innecesaria de fármacos de utilidad no demostrada<sup>16,17</sup>.

Mediante estudios de consumo y farmacoeconómicos, se puede evaluar el impacto de las intervenciones adoptadas a lo largo del tiempo, a fin de determinar si es necesario modificar dichas intervenciones, según sus resultados y los patrones de resistencia observados. De ahí que sea importante el esfuerzo multidisciplinario de todo el equipo de salud: profesionales, tanto médicos como en control de infecciones, microbiólogos, farmacéuticos, personal de enfermería, y asimismo, personal

de servicio y administrativos. A manera de ejemplo se muestra publicaciones seleccionadas en relación a la evaluación económica de los antibióticos (Tabla 2).

<b>TABLA 2.</b>			
<b>PUBLICACIONES SELECCIONADAS EN RELACIÓN A LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LOS ANTIBIÓTICOS.</b>			
<b>PUBLICACIÓN</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>TIPO DE ANÁLISIS</b>	<b>CONSIDERACIONES</b>
Miravittlesa M, Jardimb JR, Zittoc T, Rodrigues JE, López H. Estudio farmacoeconómico del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC en Latinoamérica. Arch Bronconeumol 2003;39(12):549-53	Estimación del coste sanitario directo derivado de la atención a las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC en países de Latinoamérica.	Evaluación Parcial de Descripción de Costos.	Existen variaciones debidas sobre todo a diferencias en los sistemas sanitarios. La parte más importante del coste correspondió al fracaso terapéutico y a las agudizaciones.
Plaza G, De los Santos G. Análisis de coste-efectividad del tratamiento de la otitis media serosa infantil. Acta Otorrinolaringol Esp 2003; 54: 316-32419	Estudiar el coste-efectividad de tres alternativas terapéuticas, para identificar la opción más eficiente	Evaluación completa: análisis de coste-efectividad.	El tratamiento más coste-efectivo de la otitis media serosa infantil fue un curso de antibióticos durante 15 días, seguido de adenoidectomía asociada a inserción de drenajes timpánicos en los casos en que era necesario el tratamiento quirúrgico.
Muñoz Carlin ML, Nevárez Sida A, García Contreras F, Mendieta Sevilla S, Constantino Casas N. Costo-efectividad del tratamiento de rinosinusitis aguda y crónica en el IMSS. Rev Invest Clin 2007; 59(3): 197-20520	Determinar el tratamiento antimicrobiano más costo-efectivo para pacientes con rinosinusitis aguda (RSA) y crónica (RSC) disponible en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).	Evaluación completa: análisis de coste-efectividad	Se evaluaron tres alternativas terapéuticas: ciprofloxacino, gatifloxacino, trimetoprim con sulfametoxazol (TMP / SMX), amoxicilina /ácido clavulánico (AAC) y clindamicina. La alternativa más costo-efectiva en el tratamiento antimicrobiano de RSA fue ACC mientras que para RSC fue ciprofloxacino; el análisis de sensibilidad mostró la robustez de los resultados del estudio base.
León C, Gómez Mateos JM, Catalá R, Vázquez MJ, Álvarez Rocha L, Nájera MD. Coste-efectividad del tratamiento empírico de la neumonía nosocomial por Staphylococcus aureus resistente a meticilina con linezolid y vancomicina. PharmacoEconomics - Spanish Research Articles 6 (3): 67-81, 200921	Los pacientes con neumonía nosocomial por Staphylococcus aureus resistente a meticilina que son tratados con linezolid presentan unas tasas de supervivencia y de curación clínica mayores que las de los tratados con vancomicina. Se evaluó el impacto económico de estos resultados para los hospitales españoles.	Evaluación completa: análisis de coste-efectividad	Linezolid es coste-efectivo frente a vancomicina en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial por SARM en España, ya que el costo por AVG se encuentra por debajo de los 30.000-45.000 €.

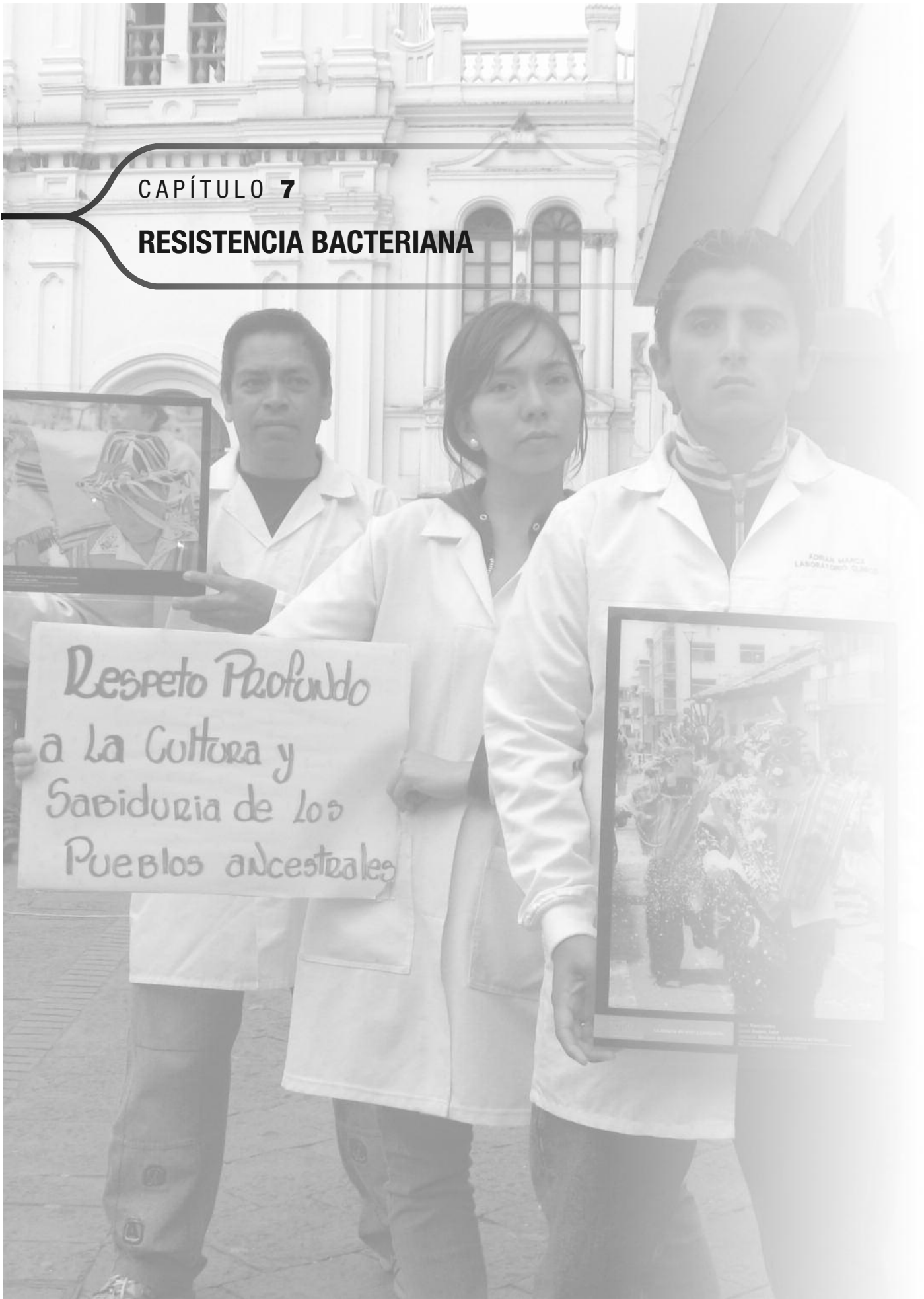
Fuente: Dra. Cristina Lara

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Ginebra: OMS; 2002. (WHO/EDM/2002.3). Disponible en: [apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf](http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf)
2. Sacristán Ja, Badia X, Rovira J. Farmacoeconomía. Evaluación económica de medicamentos. Editores médicos S.A. Madrid 1995.
3. Arredondo Armando y cols. La formación de recursos humanos en economía de la salud. Educación médica y salud. 25(3): 254-267. México. 1991.
4. Gálvez González AM. Economía y salud en el camino hacia la eficiencia. Rev cubana salud pública [revista en la internet]. 2010 mar [citado 2013 ene 12]; 36(1): 1-2. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0864-34662010000100001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0864-34662010000100001&lng=es).
5. Sacristán JA. Et al. Evaluación económica en medicina. Med clin (barc) 2004; 122(10):379-82
6. Arnau JM. Medidas de contención del gasto farmacéutico e indicadores de calidad en el uso de los medicamentos: ¿prescribir menos o prescribir mejor? Rev. Atención Primaria.1997;13(4).
7. OMS. Tecnologías sanitarias. Informe de secretaria. Documento eb119/2006-eb120/2007/rec/2, acta resumida de la undécima sesión de la 120ª reunión. OMS 2008. Citado el 21 de enero de 2013. Disponible en:[http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/eb121/b121\\_11-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/eb121/b121_11-sp.pdf)
8. Prieto L, Sacristán Ja, Pinto JI, Badia X, Antoñanzas F, Del Llano J; Grupo Ecomed. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. Med clin (barc). 2004;122(11):423-9.
9. Drummond MF. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención sanitaria. 2 ed. Madrid: editorial díaz de santos; 2001:12-20.
10. Laporte JR. Principios básicos de la investigación clínica. 2da edición. División biomedical systems group,s.a. Barcelona,2001.101-9.
11. Herdman M, Badia X, Berra S. El EURO QOL-5D una alternativa sencilla para la medición calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria de salud. Revista Atención Primaria 2001; 28(6): 425-429.
12. Rovira J. Desarrollos recientes de la evaluación económica en salud. Med.clin. (barc.) 2000; 114(supl 3): 8-14.
13. Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, Taicz M, Inda L, Kijko I, et al. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. Rev Panam Salud Pública. 2011; 30(6):580-5.
14. García-Sabina A, Varela Otero J; Alonso-García P, López-Rodríguez I, Seoane-Yáñez M., Pérez-Casar, Mc., y col. Eficacia de la evaluación crítica diaria de las prescripciones de antibióticos restringidos. Farm hosp 1998; 22 (6): 306-312. Citado el 21 de enero de 2013. Disponible en: <http://www.sefh.es/revistas/vol22/n6/220-6306.pdf>
15. World Health Organization. Resistencia a los antimicrobianos (ram). 2011 [acceso 2 de abril de 2012]; disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.htm>.
16. World Health Organization. Resistencia a los antimicrobianos (ram). 2011 [acceso 2 de abril de 2012]; disponible en: [HTTP://WWW.WHO.INT/MEDIACENTRE/FACTSHEETS/FS194/ES/INDEX.HTML](http://WWW.WHO.INT/MEDIACENTRE/FACTSHEETS/FS194/ES/INDEX.HTML).
17. World Health Organization Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Who/cds/csr/drs/2001.2. Organización mundial de la salud 2001
18. Miravittles M, Jardimb Jr, Zittoc T, Rodrigues Je, López H. Estudio farmacoeconómico del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica y la epoc en latinoamérica. Arch bronconeumol 2003;39(12):549-53
19. Plaza G, De Los Santos G. Análisis de coste-efectividad del tratamiento de la otitis media serosa infantil. Acta otorrinolaringol esp 2003; 54: 316-324
20. Muñoz Carlin MI, Nevárez Sida A, García Contreras F, Mendieta Sevilla S, Constantino Casas N. Costo-efectividad del tratamiento de rinosinusitis aguda y crónica en el imss. Rev invest clin 2007; 59(3) : 197-205.
21. León C, Gómez Mateos JM, Catalá R, Vázquez MJ, Álvarez Rocha L, Nájera ND. Coste-efectividad del tratamiento empírico de la neumonía nosocomial por staphylococcus aureus resistente a meticilina con linezolid y vancomicina. Pharmacoeconomics - spanish research articles 6 (3): 67-81, 2009. Citado el 21 de enero de 2013. Disponible en: <http://adisonline.com/peccspanish/articles/vol%206%20issue%203%20page%2067-81%202009.pdf>

## CAPÍTULO 7

# RESISTENCIA BACTERIANA



Respeto Profundo  
a La Cultura y  
Sabiduria de Los  
Pueblos ancestrales



EDRICK MARCE  
LABORATORIO CLINICO

## INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana es la responsable del fracaso terapéutico en un paciente. Las tasas de resistencia están aumentando no solo en los patógenos aislados de los hospitales, sino en aquellas que vienen de la comunidad. El peligro de que esto siga in crescendo es que disminuye las opciones terapéuticas para tratar infecciones por bacterias multirresistentes por más que existan muchas moléculas comerciales originales o genéricas. El fracaso terapéutico puede deberse a la resistencia microbiológica, (inherente a la bacteria) o a la resistencia terapéutica (varios factores entorpecen el éxito terapéutico). La resistencia bacteriana es un fenómeno complejo producto de varios factores entre los cuales destacan el abuso de los antibióticos, la mala dosificación, el desconocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia, la prescripción empírica, los tratamientos muy largos, por solo citar algunos. Este capítulo es para informar al personal que prescribe antimicrobianos (especialmente médicos y odontólogos, excluidos los veterinarios) sobre los mecanismos de resistencia bacteriana, la forma como se produce este fenómeno, como se transmite, la frecuencia que tiene y la manera de detectarla en el laboratorio de microbiología.

## OBJETIVOS

1. Conocer los principales factores que generan la resistencia a los antimicrobianos.
2. Identificar los diferentes mecanismos de resistencia a los antimicrobianos que puede presentar una bacteria.
3. Conocer los métodos para determinar la susceptibilidad a los antimicrobianos.
4. Conocer la frecuencia de resistencia a los antimicrobianos presente en patógenos comunitarios.

## ¿QUÉ SIGNIFICA LA RESISTENCIA BACTERIANA?

La resistencia bacteriana no es más que la supervivencia bacteriana a través de mecanismos desarrollados en presencia de una presión selectiva negativa (antibiótico, antiséptico, desinfectante, anticuerpos, complemento, células macrófagas, metales pesados) que desarrollan las bacterias. En este capítulo, sólo se tratará la resistencia a los antibióticos. Las bacterias son naturalmente resistentes a varios antibióticos, ya que algunas son productoras de dichas sustancias para eliminar microorganismos que compiten con ellas por los alimentos en el mismo medio<sup>1</sup>.

## ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS DE DESARROLLO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA?

La respuesta de la bacteria ante la agresión de los agentes antimicrobianos es la ruta evolutiva, genética o bioquímica que le permite desarrollar resistencia a su agresor: "el antimicrobiano". La bacteria puede mutar al gen responsable final del sitio de acción del antibiótico (genes ribosomales, genes de enzimas que actúan en la síntesis de la pared, genes de la ADN girasa o ARN polimerasa) o adquirir material genético del medio externo para cambiar una condición necesaria para la actividad del antibiótico sobre la bacteria. En una población bacteriana sensible, existen errores al azar en la traducción del material genético, los cuales pueden generar alteraciones en los sitios de acción del antibiótico (mutaciones). Cuando el paciente no está bajo tratamiento médico, no ocurre nada, pero desde el momento en que comienza a suministrarse un antibiótico, esa población sensible se ve agredida por el mismo y comienza a multiplicarse la porción

que tenía una primera mutación, ante la presión selectiva constante, se generará una segunda mutación logrando hacerla mucho más resistente, por consiguiente, habrá fracaso terapéutico asegurado<sup>2</sup>.

La resistencia natural es una característica de todas las bacterias de un género determinado o especie en particular desde siempre, frente a una familia de antibióticos. La resistencia adquirida, es la que se genera bajo el contacto constante con el antibiótico ante la necesidad de sobrevivir. Es el paso de una bacteria sensible a una bacteria que ya puede estar en presencia de esa molécula sin sufrir ningún daño a su integridad física ni metabólica (ni bacteriostático ni bactericida). Este tipo de resistencia se mantiene mientras el antibiótico esté en el medio. Una vez que esa presión selectiva desaparece, la bacteria se vuelve sensible nuevamente, como cuando se dejan de usar antibióticos por largos períodos y al cabo de varios años, las bacterias se hacen sensibles y son efectivos nuevamente, como el caso de las enterobacterias y trimetoprim-sulfametoxazol<sup>3</sup>.

Hay dos conceptos que son importantes: resistencia antimicrobiana y resistencia terapéutica. La primera se refiere a la que se desarrolla por el contacto residual con el antibiótico por largos períodos y la segunda, es la producida por la confluencia de varios factores ajenos y propios a la bacteria, como el estado inmunológico del paciente, enfermedades subyacentes, farmacocinética y farmacodinamia del antibiótico, desarrollo de biofilm o biopelícula en cuerpos extraños o en tejido lesionado del paciente y la patogenicidad del microorganismo<sup>1,4</sup>.

## ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS BIOQUÍMICOS Y GENÉTICOS?

**Bioquímicos.** Son las alteraciones bacterianas producto de la constante agresión del antibiótico en su medio y se caracterizan por:



- *Presencia de enzimas* que inactivan al agente antibacteriano por hidrólisis, puede ser por producción de betalactamasas en enterobacterias, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, o por modificación química enzimática del antibiótico como es el caso de las enzimas aminoglucósido fosfotransferasas, nucleotidiltransferasas o acetiltransferasas en las enterobacterias (APH, ANT y AAC), Enterococcus spp. y Staphylococcus spp. o incluso la cloranfenicol acetil transferasa en las enterobacterias, Clostridium spp., entre otros<sup>5,6</sup>.
- *Mutación del sitio blanco* del antibiótico, la cual reduce la afinidad por el mismo. Puede ocurrir por modificación parcial del sitio blanco en la bacteria (resistencia a glicopéptidos por la adquisición de los operones van en Enterococcus spp.) o la resistencia de las enterobacterias a las quinolonas (por modificación de las topoisomerasas), modificación del número de sitios blancos del antibiótico por la mutación de los genes de la pared que hiperproducen el dipéptido D-Ala-D-Ala (resistencia a glicopéptidos en Staphylococcus spp.) o un cambio total del sitio de unión como las cepas que producen nuevas proteínas de unión a los betalactámicos (Staphylococcus metilino resistentes y la producción de PBP2A)<sup>5,6</sup>.
- *Disminución de la admisión del antibiótico o permeabilidad reducida* (pérdida de porinas en las enterobacterias y los no fermentadores con respecto a los carbapenemes) o por eflujo activo del antibiótico (eliminación del antibiótico por bombas de eflujo en Streptococcus pneumoniae y las fluoroquinolonas) (Figura 1)<sup>5,6</sup>.

**FIGURA 1.**  
LISTA NO EXHAUSTIVA DE LAS PRINCIPALES FAMILIAS DE ANTIBIÓTICOS, SU SITIO DE ACCIÓN Y SUS MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA.

Antibiótico	Sitio de acción	Mecanismo de Resistencia
Betalactámicos	PBP	Mutaciones en los genes PBP, adquisición gen mecA, enzimas betalactamasas, modificación de los genes PBP por recombinación debido a la transformación, impermeabilidad
Glicopéptidos	Precursor de la pared D-Ala-D-Ala	Modificación del precursor (D- Ala-D-Lac o D-Ala-D-Ser), mutaciones genes de síntesis de la pared
Macrólidos, Lincosamidas, Estreptograminas	Síntesis de proteínas (Sub-unidad ribosómica 50S)	Mutación en los genes ribosomales, producción de metilasas, bombas de eflujo
Tetraciclinas	Síntesis de proteínas (Sub-unidad ribosómica 50S)	bombas de eflujo, impermeabilidad, inactivación enzimática, modificación del blanco
Oxazolidinonas	Síntesis de proteínas (Sub-unidad ribosómica 50S)	Mutaciones ribosómicas, metilación del ARN
Aminoglucósidos	Síntesis de proteínas (Sub-unidad ribosómica 30S)	Enzimas que modifican los antibióticos, impermeabilidad, modificación del sitio de acción
Fenicoles	Síntesis de proteínas (Sub-unidad ribosómica 50S)	Modificación enzimática, impermeabilidad
Fluoroquinolonas	Topoisomerasas (ADN girasas y topoisomerasa IV)	Mutaciones en los genes topoisomerasas, bombas de eflujo, impermeabilidad, modificación enzimática del sitio de acción

Fuente: <sup>7</sup>. Modificado por Abadía-Patiño, L.

**Genéticos.** Existen tres principales mecanismos a través de los cuales las bacterias adquieren material extra-cromosómico, el cual les permite integrarlo y replicarlo a través de la síntesis del ADN para poder sobrevivir en un medio poco amigable.

- **Conjugación.** Es la transferencia de material genético extracromosómico entre bacterias de la misma especie o especies diferentes por contacto estrecho a través de elementos móviles (plásmidos, transposones e integrones); está ampliamente considerado como la principal forma de adquisición de material genético extracromosómico. La transferencia conjugativa de plásmidos ocurre generalmente en bacterias Gram positivas, así como la diseminación de transposones conjugativos sin la ayuda de plásmidos<sup>8</sup>.
- **Transducción.** Es la adquisición de material genético extracromosómico a través de bacteriófagos (virus bacterianos). El virus infecta la bacteria y las partículas de transducción adquieren genes de resistencia antimicrobiano, cuando por error de empaquetamiento del material genético del virus, se incorpora material genético de la bacteria hospedera; durante el ciclo de infección de nuevas células hospederas (bacterias) los bacteriófagos llevan parte de ese material genético el cual va a ser liberado e incorporado dentro de la nueva bacteria receptora<sup>9,10</sup>.
- **Transformación.** Es la adquisición de material genético extracromosómico desnudo que se incorpora por recombinación al material genómico de la bacteria receptora. Este es un proceso fisiológico bien descrito en diferentes especies de los géneros *Haemophilus*, *Mycobacterium*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Pseudomonas* y *Vibrio*. No todas las bacterias son naturalmente transformables<sup>9,10</sup>.

## ¿Cuáles son las Pruebas de diagnóstico?

Desde el descubrimiento y uso intensivo de los antimicrobianos en el siglo pasado se ha observado el surgimiento de los mecanismos de resistencia a este tipo de medicamentos, fenómeno que en años anteriores afectaba primordialmente a microorganismos productores de infecciones asociadas a los cuidados de salud (hospitalarios), pero que cada día se observa con mayor frecuencia en las infecciones adquiridas en la comunidad.

Una de las funciones más importantes que desarrollan los laboratorios de microbiología en la actualidad es la determinación de la susceptibilidad a los antimicrobianos y la detección de los mecanismos que median la resistencia. Estas pruebas tienen por finalidad, evaluar la respuesta de un microorganismo ante uno o varios antimicrobianos, dando como resultado, una aproximación a la posible respuesta clínica y por ende, al éxito o al fracaso terapéutico; de esta manera se provee al médico tratante una guía para instaurar y evaluar el tratamiento con antimicrobianos<sup>11,12</sup>.

Existen varios métodos utilizados rutinariamente para determinar la susceptibilidad a los antimicrobianos, todos ellos son conocidos con el nombre genérico de antibiograma, los cuáles pueden ser cualitativos o cuantitativos. El antibiograma cualitativo más conocido es el método de susceptibilidad con discos, también denominado método de difusión con discos, método de disco-placa o de Kirby-Bauer. Este método consiste en colocar un disco de papel de filtro impregnado con una cantidad definida de un antimicrobiano, sobre la superficie de una placa de agar inoculada con el microorganismo a investigar; el antimicrobiano difunde al medio de agar formándose un gradiente de concentración que puede inhibir el crecimiento bacteriano. Tras 16 a 24 horas de incubación,

el disco de antimicrobiano, puede aparecer rodeado de un área donde no creció el microorganismo, denominada zona o halo de inhibición. La concentración del antimicrobiano en la interface entre bacterias en crecimiento y las bacterias inhibidas se denomina concentración crítica y se aproxima a la concentración inhibitoria mínima (CIM) obtenida por los métodos cuantitativos (Figura 2)<sup>11-13</sup>.

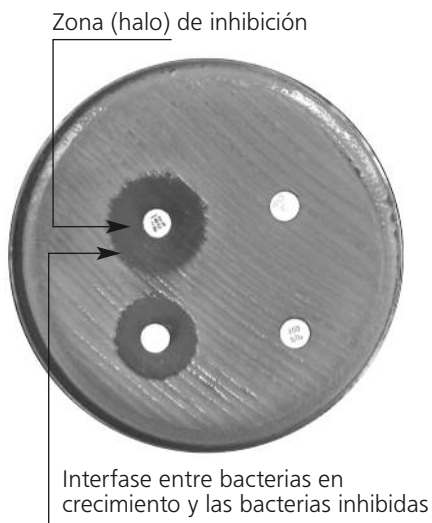
Los métodos cuantitativos consisten en enfrentar al microorganismo investigado, a concentraciones crecientes de un antimicrobiano con el fin de determinar la CIM, es decir, la mínima concentración del antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano in vitro<sup>14</sup>. Las pruebas para determinar la CIM pueden realizarse por dilución en agar, dilución en caldo o por el método de difusión en gradiente (difusión-dilución o epsilométrico). En los dos primeros, se preparan medios sólidos (agar) o líquidos (caldos) con diferentes concentraciones del o los anti-

microbianos a probar, en los cuales se inocula la bacteria problema<sup>15</sup>.

El método de difusión en gradiente combina los principios del método de difusión con discos y el método de dilución en agar. Consiste en colocar en la superficie del agar, una tira de material plástico no poroso que en uno de sus lados está impregnada con aproximadamente 15 concentraciones diferentes de un antimicrobiano, colocadas en forma creciente, el cual difunde al agar al ser colocado en la superficie del mismo, creándose en el agar un gradiente exponencial del antimicrobiano. El otro lado de la tira tiene impresa una escala con las diferentes concentraciones del antimicrobiano.

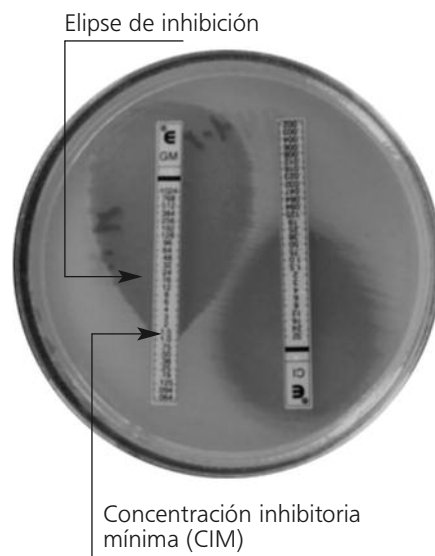
Posterior a la incubación, se observa una zona de inhibición de forma elipsoidal, a ambos lados de la tira, simétrica. El valor de la CIM corresponderá a la intersección entre la elipse de inhibición del crecimiento bacteriano con la escala señalada en la tira (Figura 3)<sup>11,12</sup>.

**FIGURA 2.**  
ANTIBIOGRAMA POR EL MÉTODO DE DIFUSIÓN DE DISCOS DONDE SE MUESTRA LA ZONA O HALO DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO BACTERIANO Y LA INTERFASE DE CRECIMIENTO EN LA CUAL SE ENCUENTRA LA CONCENTRACIÓN CRÍTICA DEL ANTIBIÓTICO.



Fotografía tomada por el Dr. Armando Guevara

**FIGURA 3.**  
DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA (CIM) A GENTAMICINA (GM) Y CIPROFLOXACINA (CI) EN PSEUDOMONAS AERUGINOSA POR EL MÉTODO DE DIFUSIÓN EN GRADIENTE.



Fotografía tomada por el Dr. Armando Guevara

Tradicionalmente, las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se han realizado de manera manual, pero en la actualidad existen sistemas automatizados y semiautomatizados que utilizan el método de dilución en caldo (microdilución) para determinar la CIM así como la identificación de los microorganismos aislados<sup>13,14</sup>.

Los métodos para determinar la susceptibilidad a los antimicrobianos se encuentran completamente estandarizados por organismos internacionales que periódicamente publican guías metodológicas y de interpretación de resultados. Los organismos internacionales más conocidos son el Instituto para Estándares Clínicos y de Laboratorios (Clinical Laboratory Standart Institute, CLSI) y el Comité Europeo para Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST). En América Latina, las pautas más utilizadas son las publicadas por el CLSI, con sede en Estados Unidos.

Los resultados de las pruebas de susceptibilidad se expresan de acuerdo con las normas de referencia (CLSI), en tres categorías; sensible (S), intermedio (I) o resistente (R). La categoría sensible implica que la bacteria causante del proceso infeccioso es inhibida por las concentraciones del antimicrobiano alcanzadas normalmente en el sitio de infección al administrar una dosis habitual del mismo, en función del tipo de infección y de la especie bacteriana considerada. La categoría intermedio indica que el halo de inhibición traducido en valores de CIM o la CIM propiamente dicha, se aproxima a las concentraciones de antimicrobiano que se alcanzan en sangre o tejidos y que el porcentaje de respuesta al tratamiento con el antimicrobiano, puede ser más baja que para los aislados susceptibles<sup>16</sup>. Puede esperarse eficacia clínica en los procesos infecciosos localizados en tejidos donde los antibióticos alcanzan elevadas concentraciones y el resultado de susceptibilidad es intermedio (por ejemplo: fluoroquinolonas y  $\beta$ -

lactámicos en tejido renal y orina). Lo mismo puede suceder cuando se administran dosis del antimicrobiano más elevadas de lo habitual. El término resistente se refiere a aquellos microorganismos que no son inhibidos por las concentraciones del antimicrobiano alcanzadas en sangre o tejidos cuando se administra una dosis habitual del antimicrobiano estudiado, o aquellos microorganismos en los que existen mecanismos de resistencia específicos para el antimicrobiano estudiado y en los que no se ha demostrado una eficacia clínica cuando éste se administra<sup>16</sup>.

El patrón de susceptibilidad de un microorganismo puede proveer información sobre la posible presencia de mecanismos de resistencia, para esto hay que analizar en conjunto los resultados de las pruebas de susceptibilidad de una familia de antimicrobianos, observando las posibles discrepancias entre antimicrobianos del mismo tipo o de la misma generación o con un perfil similar de actividad y las discrepancias entre antimicrobianos de diferentes grupos o generaciones en una misma familia<sup>17</sup>. Por ejemplo:

- Las discrepancias entre cefalosporinas de tercera generación en enterobacterias (cefotaxima resistente y cefotaxima sensible, o al contrario) podrían indicar la presencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro expandido (BLEE).
- Las discrepancias entre ureidopenicilinas y cefalosporinas de tercera generación en *Pseudomonas aeruginosa* (piperacilina sensible y ceftazidima resistente) podría indicar la presencia de BLEE.
- Las discrepancias entre las fluoroquinolonas en *Streptococcus pneumoniae* (moxifloxacino sensible y la levofloxacino resistente, o al contrario) podrían indicar mutaciones en el sitio de acción de estos antimicrobianos.

En el laboratorio de microbiología también es posible detectar mecanismos de resisten-

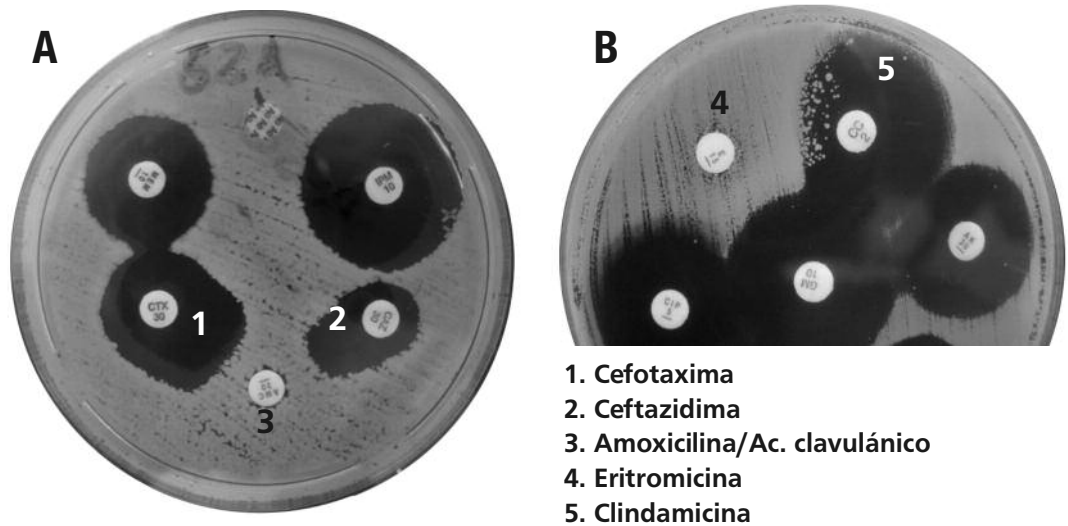
cia a los antimicrobianos utilizando técnicas fenotípicas que consisten en la colocación estratégica de los discos de antimicrobianos en la placa de agar, el uso de sustancias inhibidoras de algunos mecanismos de resistencia o el uso de sustancias inductoras, de manera que se produzcan interacciones entre los antimicrobianos y las sustancias inductoras o inhibidoras. Las interacciones entre las diferentes sustancias que suceden en la placa de agar ocasionan distorsiones o deformidades en los halos de inhibición que indican la presencia de mecanismos de resistencia (Figura 4)<sup>18,19</sup>.

## ¿CUÁLES SON LOS PATRONES DE SENSIBILIDAD LOCAL, REGIONAL?

### Resistencia en Bacterias Gram positivas.

Actualmente, la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* son productoras de penicilinasas, teniendo que recurrir a los betalactámicos

**FIGURA 4.**  
DETECCIÓN FENOTÍPICA DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS.



**A.** Detección de  $\beta$ -lactamasas de espectro expandido (BLEE) en *Escherichia coli*. Se observa ampliación o distorsión de los halos de inhibición de cefotaxima y ceftazidima en las proximidades del disco de amoxicilina/ácido clavulánico. En este caso, se produce una sinergia entre el ácido clavulánico, que actúa como inhibidor de  $\beta$ -lactamasa y las cefalosporinas. **B.** Detección de metilasas en *Staphylococcus aureus*. Se observa un achatamiento o distorsión del halo de inhibición de clindamicina en las proximidades del disco de eritromicina, el cual actúa como antibiótico inductor del mecanismo de resistencia, haciendo que se exprese en las bacterias ubicadas entre los dos discos, las cuales resisten la acción de clindamicina y por eso crecen impidiendo que el halo de inhibición de este antimicrobiano sea redondeado.

Fotografía tomada por el Dr. Armando Guevara

resistentes a estas enzimas (oxacilina, meticilina, nafcilina); pero su abuso, ha generado la aparición de cepas meticilino resistentes no solo en el hospital sino en la comunidad también. La gran diferencia entre los dos ambientes, es que las cepas del hospital (SAMR-AH) tienen resistencias a la mayoría de los antibióticos de uso clínico mientras que las cepas de la comunidad (SAMR-AC) solamente tienen resistencia a betalactámicos máximo a otra familia, lo cual las hace bastante fáciles de tratar por su amplio perfil de susceptibilidad. Datos epidemiológicos publicados desde la década de los 90 señalan varios brotes de SAMR en toda América Latina<sup>20</sup>.

Las cepas SAMR-AH, además de ser resistentes a los  $\beta$ -lactámicos, presentan resistencia frente a macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, ketólidos, azálidos, lincosamidas y tetraciclinas. Principalmente en Argentina se ha visto el aumento de resistencia de estas cepas a las quinolonas en los últimos cinco años. Estados Unidos de América ha reportado la presencia de once clones de *S. aureus* por todo el territorio nacional, mientras que Argentina y Chile el clon cordobés-chileno, así como Colombia y Paraguay también tienen reportes de éste. En México es común encontrar el clon neoyorquino o japonés. Entre Argentina y Brasil circula el clon brasileiro. Las cepas SAMR-AC aparecieron mucho tiempo después y por venir de la comunidad, tienen menos mecanismos de resistencia<sup>20</sup>.

Otro de los patógenos Gram positivos más importantes es el *Streptococcus pneumoniae* o neumococo. SIREVA es el programa internacional de vigilancia prospectiva en países en vía de desarrollo el cual se encarga de monitorear los perfiles de susceptibilidad de *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*. Los datos suministrados por SIREVA en la vigilancia de cepas invasivas de *S. pneumoniae* demuestran que está en aumento la resistencia a betalactámicos en

toda América del Sur, poniendo en jaque los tratamientos del Sistema Nervioso Central. Aunado a esto viene la resistencia a macrólidos-lincosamidas y estreptograminas, ya que hay muchos pacientes alérgicos a betalactámicos y debido a la alta tasa de resistencia a penicilinas y cefalosporinas<sup>21</sup>.

En general, todos los países reportan el mayor aislamiento en infantes menores de 6 años con excepción de Honduras, quien aísla principalmente neumococos invasivos en pacientes de 6 a 14 años. En la población menor a 6 años el serotipo predominante en América Latina es el 14, no obstante, en Cuba es el 18C, en Honduras 18A, en México 19F y en Panamá 6B. Los países con más alto índice de resistencia a betalactámicos son Colombia y México con porcentajes por encima de 30 para penicilina y por debajo de 10 para ceftriaxona. El país con la tasa más alta a eritromicina es Brasil con 61% y entre los más bajos se encuentran Cuba, Colombia y Ecuador, el cual oscila en 4%<sup>22</sup>.

En cuanto a *Enterococcus vancomicinae* resistente es un problema reciente en Latinoamérica, no obstante, desde el siglo pasado ha golpeado fuertemente Europa y Estados Unidos de América. Los dos fenotipos de resistencia más importantes epidemiológicamente hablando y descriptos a nivel mundial son VanA (altos niveles de resistencia tanto a vancomicina como a teicoplanina) y VanB (niveles variables de resistencia a vancomicina únicamente). En América del Sur, el porcentaje de aislamiento de este tipo de cepas *E. faecalis* ronda por 7% e incluso menos (Colombia, Venezuela, México, Ecuador y Perú). Tanto Chile como Argentina han reportado cepas VanB. Cuba es el que tiene mayor cepas de *E. faecium* vancomicinae resistentes con 10%<sup>23</sup>.

Brasil es el único país de América del Sur que tiene en sus registros cepas de *E. faecium* VanD. Argentina y Brasil son los

únicos que han reportado brotes de cepas de *E. gallinarum* portadoras del operón vanA. Es importante tomar medidas estrictas de aislamiento cuando estas cepas aparecen, ya que por tener en elementos genéticos móviles, los determinantes de resistencia vanA o vanB se diseminan rápidamente en el ambiente inter o intrahospitalario, como en Argentina que para 1998 había 0.8% de cepas de enterococos vancomicina resistentes y para el 2002 había 11%<sup>23</sup>.

## Resistencia en bacilos gramnegativos

En general, todos los microorganismos pueden presentar resistencia intrínseca o natural a diferentes antimicrobianos; con base en esto, los bacilos gramnegativos pueden dividirse en dos grandes grupos: las enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, etc.) y los bacilos no fermentadores de la glucosa (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, Complejo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, etc) los cuales presentan perfiles de resistencia intrínsecos muy distintos. Estos microorganismos tienen la capacidad de adquirir nuevos genes que codifican otros mecanismos de resistencia a través de la conjugación, transducción o transformación, lo que les confiere perfiles de resistencia a múltiples antimicrobianos de una misma familia o de familias diferentes.

Uno de los principales problemas de resistencia en las enterobacterias lo constituye la producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro expandido (BLEE), que son enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar a las penicilinas, las cefalosporinas y al aztreonam, no afectando a los carbapenemos<sup>18</sup>, adicionalmente, las enterobacterias productoras de BLEE también pueden portar genes que codifican mecanismos de resistencia para aminoglucósidos y fluoroquinolonas, haciéndolas multiresistentes.

Este mecanismo de resistencia, ampliamente distribuido en América Latina, originalmente estaba confinado a los hospitales, pero hoy en día se encuentra presente en infecciones de origen comunitario como infección urinaria (*E. coli* uropatógena) y síndromes diarreicos (*Salmonella* spp y *Shigella* spp), con una frecuencia de 1,7 a 16,3% en diferentes países pero que va en aumento<sup>24-26</sup>.

Recientemente han surgido en América Latina, mecanismos de resistencia que afectan a los carbapenemos, es decir las carbapenemasas, siendo las principalmente encontradas las KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) y las MBL (metalo  $\beta$ -lactamasas). Estas enzimas tienen la particularidad de afectar no solo a los carbapenemos, sino que también hidrolizan al resto de los  $\beta$ -lactámicos. Estos mecanismos de resistencia se encuentran principalmente en el ámbito hospitalario, tanto en las enterobacterias como en los no fermentadores, pero podrían encontrarse en enterobacterias productoras de infecciones en el ámbito comunitario<sup>27,28</sup>.

La resistencia a fluoroquinolonas en América Latina, en el ámbito comunitario, reviste mucha importancia ya que puede alcanzar una frecuencia de hasta 60% en aislados de *E. coli* productores de infección urinaria<sup>24,26,28-31</sup>, pero también en otro tipo de infecciones como gonorrea y bacteriemias de origen comunitario<sup>32,33</sup>. La resistencia a este grupo de antimicrobianos sucede principalmente por mutaciones en el sitio de acción del antimicrobiano, pero también existen mecanismos como las proteínas Qnr que pueden transferirse de un microorganismo a otro y que ya han sido localizadas en el ámbito comunitario en Venezuela<sup>34</sup>.

La resistencia a cotrimoxazol (trimetoprim sulfametoxazol) alcanza niveles importantes en patógenos urinarios y entéricos en diferentes países de América latina, con frecuencias de resistencia que llegan hasta el 70% en algunos casos<sup>24,35,36</sup>.

## EL PORQUÉ DE LA VIGILANCIA Y CONTROL DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN LA COMUNIDAD

Tradicionalmente se ha considerado que la resistencia a los antimicrobianos es un problema de los hospitales, pero desde hace varios años, se reportan con frecuencia infecciones de origen comunitario por bacterias resistentes a los antimicrobianos; entre las más frecuentemente citadas se encuentran las infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE<sup>37,38</sup>, las infecciones de piel y tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina<sup>39,40</sup> y las neumonías de la comunidad por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y/o macrólidos<sup>21,41</sup>. El intercambio constante de pacientes entre la comunidad y el hospital hace difícil establecer el verdadero origen

de estas infecciones, no obstante, en algunos casos, como en las infecciones de piel y tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, está claramente definido un doble origen: comunitario o nosocomial<sup>39,40</sup>.

La vigilancia y prevención de las infecciones por bacterias resistentes en la comunidad resulta mucho más compleja que en los hospitales ya que al ser estos últimos unos nichos cerrados, resulta más fácil controlar el uso de antimicrobianos, monitorizar la evolución clínica de los pacientes y por lo general, se cuenta con el apoyo constante del laboratorio de microbiología que puede advertir al médico cuándo hay presencia de bacterias resistentes a los antimicrobianos y los mecanismos de resistencia que portan. Por estas razones, los programas aplicados en el ámbito hospitalario difícilmente funcionan en la comunidad ya que en esta

**FIGURA 5**  
FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIONES POR BACTERIAS RESISTENTES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD.

<b>Infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE</b>	<b>Infecciones de piel y tejidos blandos por <i>S. aureus</i> resistente a meticilina</b>	<b>Neumonías de la comunidad por <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina y/o macrólidos</b>
Antecedentes de infección urinaria a repetición	Atletas	Tratamiento previo con $\beta$ -lactámicos
Administración previa de fluoroquinolonas o cefalosporinas	Soldados	Tratamiento previo con macrólidos, en especial azitromicina
Hospitalización previa	Hombres homosexuales	Tratamiento previo con fluoroquinolonas
Residencia en unidades de larga estancia	Personas institucionalizadas (cárceles, ancianatos, etc.)	Pacientes HIV +
Paciente diabético	Niños	
Adultos mayores	Comunidades étnicamente cerradas (indígenas)	
Enfermedad renal o hepática subyacente		
Pacientes con sonda uretral		

Fuente: 38, 43-46.



existen una serie de factores epidemiológicos involucrados como la automedicación, la venta de antimicrobianos sin prescripción, el uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento en animales, la colonización de animales domésticos por bacterias resistentes y su posible transmisión al humano.

La vigilancia y control de la resistencia bacteriana en la comunidad parte del conocimiento firme de todos los factores y de la colaboración de los entes involucrados en la generación de este fenómeno, sin lo cual es imposible implementar medidas específicas. Estos factores son tan diversos y dinámicos que dificultan su estudio, por tanto en los momentos actuales, en el ámbito mundial, no se cuenta con datos necesarios para la implementación de programas comunitarios de vigilancia y control efectivos<sup>37,42</sup>, sin embargo, existen indicadores epidemiológicos, que aplicados individualmente a los pacientes, permiten sospechar la presencia de infecciones por bacterias resistentes (Figura 5).

Es de hacer notar que tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad, hoy en día, es imprescindible contar con laboratorios

de microbiología que sean capaces de determinar los mecanismos que median la resistencia a los antimicrobianos y su prevalencia. Esta información, analizada en conjunto con los datos epidemiológicos como factores de riesgo para infecciones por bacterias resistentes, ayudará a formular protocolos para la toma de decisiones terapéuticas efectivas y para la elección de tratamiento empírico en el caso de infecciones tanto comunitarias como intrahospitalarias.

## GUIA DE ACTIVIDADES

1. Revisar conjuntamente con el Laboratorio de Bacteriología los perfiles de susceptibilidad de los patógenos de interés clínico humano ante los antibióticos que utiliza en su comunidad.
2. Hablar con el personal de Laboratorio sobre los métodos de detección y las limitaciones para determinarlos en sus centros.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro F, Cuenca M, Pumarola T. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. En: Ausina V, Moreno S. Editores. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana;2006. p. 153-65.
2. Cirz RT, Chin JK, Andes DR, de Crécy-Lagard V, Craig WA, Romesberg FE. Inhibition of mutation and combating the evolution of antibiotic resistance. *PLoS Biol* 2005;3(6):1024-33.
3. Martínez L, Baquero F. Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1771-7.
4. Linares-Rodríguez J, Martínez-Menéndez J. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia bacteriana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:86-93.
5. Fluit AD, Visser M, Schmitz FJ. Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:836-871.
6. Jehl F, Chomarar M, Weber M, Gérard A. Del antibiograma a la prescripción. Primera ed, Baquero F, Cantón R. Editores. 2004, Madrid. p.136.
7. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 2000;406:775-81.
8. Mc Grath S, and van Sinderen D. Editors. Bacteriophage: Genetics and Molecular Biology, 1st ed., Caister Academic Press;2007.
9. Davies J, Webb V. Antibiotic resistance in bacteria, in Schaechter M. Editor. The desk encyclopedia of microbiology. London: Elsevier Academic Press;2004. p. 25-46.
10. Thomas C, Nielsen K. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nat Rev Micro* 2005;3:711-21.
11. Picazzo JJ editor. Métodos básicos para el estudio de la susceptibilidad a los antimicrobianos. 2000. En <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia>. Acceso 15 de Junio de 2012.
12. Wanger, A. Antibiotic susceptibility testing. In: Goldman E, Green LH, editors. Practical handbook of microbiology. 2da Ed. Boca Ratón, USA: CRC Press;2009. p.149-58.
13. Matas L, Alonso-Tarrés C y Echevarria JM. Diagnóstico de las enfermedades Infecciosas. En: Ausina V, Moreno S, editores. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana;2006. p. 53-70.
14. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el uso correcto de equipos automatizados para identificación bacteriana y su correspondiente prueba de susceptibilidad. 2011. En [http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Guia\\_inside\\_LR.pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Guia_inside_LR.pdf). Acceso 1 de Junio de 2012.
15. Tenover FC. Antimicrobial susceptibility testing methods for bacterial pathogens. In: Mayers DS editor. Drug resistance. Vol 2. Clinical and Epidemiological Aspects. New York:Humana Press;2009. p. 1151-9.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement. Document M100-S22. Pensilvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012.
17. Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enf Inf Microbiol Clin* 2010;28:375-385.
18. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:524-34.
19. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:325-32.
20. Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M, Mejía C, Álvarez C, Bavestrello L, Zurita J, Labarca J, Luna CM, Salles MJ, Gotuzzo E. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010;14:e560-e566.
21. Istúriz R, Luna C, Ramírez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010;14:e852-e856.
22. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en

- procesos invasores, 2000-2005. 2007 En: <http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/LABS-Sireva.pdf>. Acceso 12 de agosto de 2012.
23. Abadía-Patiño, L. Prevalence of resistant enterococci in developing countries. In: Sosa A. de J., Byarugaba D. K., Amábile-Cuevas C. F., Hsueh P-R., Kariuk S., Okeke I. N. editors. *Antimicrobial resistance in developing countries*. Boston, MA. USA;2009. Chapter 13. p. 233-48.
  24. Andrade S, Sader H, Jones R, Pereira A, Pignatari C, Gales A. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101:741-8.
  25. Guzmán-Blanco M, Istúriz RE. Antimicrobial Drug Resistance in Latin America and the Caribbean. In: Sosa A, Byarugaba D, Amábile-Cuevas C, Hsueh PR, Kariuk S, Okeke IN. Editors. *Antimicrobial resistance in developing countries*. Boston: Springer; 2009. Chapter 19. p. 331-45.
  26. Guevara A, Machado S, Manrique E. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. *Kasmera* 2011;38:87-97.
  27. Bush K. Alarming  $\beta$ -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Op Microbiol* 2010;13:558-64.
  28. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Pública* 2011;30:519-28.
  29. Murillo-Rojas O, Leal-Castro A, Eslava J. Uso de antibióticos en infección de vías urinarias en una unidad de primer nivel de atención en salud, Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública* 2006;8:170-81.
  30. Gómez E, Plata M, Sejnau J, Villegas R, Rico C, González V. Resistencia de la E. coli en urocultivos de pacientes con sospecha de infección urinaria intra y extra-hospitalaria en la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Urol Colomb* 2009;XVIII:53-8.
  31. Guajardo C, Gonzáles P, Ayala J. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por Escherichia coli adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar? *Salud Pública Méx* 2009;51:155-9.
  32. Méndez E, Morano ST, Mollerach AS, Mendosa MA, Ahumada C, Pagano I, Oviedo C, Galarza P. Vigilancia de la resistencia de Neisseria gonorrhoeae en un hospital de la provincia de Santa Fe, Argentina: 1997-2004. *Rev Argent Microbiol* 2008;40:173-9.
  33. Artico MJ, Rocchi M, Gasparotto A, Ocaña V, Navarro M, Mollo V, Avilés N, Romero V, Carrillo S, Monterisi A. Bacteriemias de origen comunitario en pacientes adultos que acuden al servicio de urgencias de un hospital universitario. *Rev Argent Microbiol* 2012;44:10-15.
  34. González F, Pallecchi L, Rossolini JM, Araque M. Plasmid-mediated quinolone resistance determinant qnrB19 in non-typhoidal Salmonella enterica strains isolated in Venezuela. *J Infect Dev Ctries* 2012;6:462-464.
  35. Mota MI, Gadea MP, González S, González G, Pardo L, Sirok A, Rivas M, Algorta G, Schelotto F, Varela G. Patógenos bacterianos asociados a diarrea con sangre en niños uruguayos. *Rev Argent Microbiol* 2010;42:114-7.
  36. Corrêa F, Brito E. Antimicrobial Resistance of Shigella spp. isolated in the State of Pará, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44:607-610.
  37. López-Cerero L, Pascual A. Epidemiología de las BLEE en la comunidad: un problema emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(Suppl 2):23-8.
  38. Zahar JR, Bille E, Schnell D, Lanternier F, Mechai F, Masse V, Nassif X, Lortholary O. Diffusion communautaire des enterobacterias sécrétrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (EBLSE). *Med Sci* 2009;5:939-44.
  39. Guzmán-Blanco M, Mejía C, Istúriz R, Álvarez C, Bavestrello L, Gotuzzo E, Labarca J, Luna C, Rodríguez-Noriega E, Salles M, Zurita J, Seas C. Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Latin America. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:304-8.
  40. Mejía C, Zurita J, Guzmán-Blanco M. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2010;14 (Suppl 2):S79-S86.
  41. Lode HM. Clinical impact of antibiotic-resistant Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:212-7.
  42. Gastmeier P. Healthcare-associated versus community-acquired infections: A new challenge for science and society. *Int J Medical Microbiol* 2010;300:342-5.
  43. Pitout J, Laupland K. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
  44. Álvarez C, Labarca J, Salles M, on behalf of the Latin American Working Group for Gram Positive Resistance. Prevention strategies for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MrSA) in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2010;14 (Suppl 2):S107-S118.
  45. Rodríguez-Noriega E, Seas C, on behalf of the Latin American Working Group on Gram Positive Resistance. The changing pattern of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones in Latin America: implications for clinical practice in the region. *Braz J Infect Dis* 2010;14 (Suppl 2):S87-S96.
  46. McGee L, Klugman KP. Resistance in Streptococcus pneumoniae. In Mayers DS Editor. *Drug Resistance*. Vol 2. Clinical and Epidemiological Aspects. New York:Humana Press; 2009. p. 681-93.



## INTRODUCCIÓN

Según la OMS, la resistencia de los agentes infecciosos a los medicamentos de primera línea va desde cero hasta casi 100% y, en algunos casos, la resistencia a los fármacos de segunda y tercera línea afecta significativamente el resultado del tratamiento. Así mismo, se conoce que la resistencia no es un fenómeno nuevo. Al principio, se reconoció como una curiosidad científica y luego como una amenaza a la eficacia del tratamiento. Además la OMS establece que solo recientemente se ha comenzado a ver la resistencia como un tema de importancia para la sociedad y, desde el punto de vista económico, como un elemento negativo externo al ámbito sanitario<sup>1</sup>.

A pesar de que la bibliografía sobre el tema es abundante, se ha publicado poco sobre los costos reales de la resistencia y la eficacia de las intervenciones. Dada esta falta de datos y de la conciencia creciente de que es necesario tomar medidas inmediatas para evitar un desastre futuro, cabe preguntarse ¿qué hay que hacer? y ¿cómo hacerlo?

La Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos responde a esas preguntas y proporciona un marco de intervenciones destinadas a reducir la aparición y propagación de microorganismos resistentes mediante las siguientes medidas:

- reducción de la carga de morbilidad y propagación de las infecciones.
- mejora del acceso a los antimicrobianos.
- mejora del uso de los antimicrobianos.
- fortalecimiento de los sistemas de salud y de su capacidad de vigilancia.
- cumplimiento de los reglamentos y de la legislación.
- fomento del desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas<sup>1</sup>.

El siguiente cuadro es un listado de las recomendaciones de la OMS como estrategias para contener la resistencia a los antimicrobianos realizada en el 2001, proporcionando orientación que todavía es válida para los prescriptores, dispensadores, hospitales y los gobiernos. La estrategia incluye: educar a los prescriptores y dispensadores en el uso de antimicrobianos; el apoyo a las decisiones de tratamiento mediante la mejora de los servicios de diagnóstico y directrices de tratamiento; elaboración y empleo de una gama selecta de antimicrobianos (medicamentos personales); instituir auditorías de la prescripción y la retroalimentación; el establecimiento y aplicación de normas sobre la calidad, la dispensación y la promoción de los antimicrobianos; incluir el estudio de guías para el uso apropiado de antimicrobianos como parte del plan de estudios para los cursos profesionales y educar a los pacientes sobre el uso de antimicrobianos.

Los informes de política publicados en el Día Mundial de la Salud 2011 reiteró estas importantes medidas para reducir el uso inapropiado y destacó la necesidad de programas de administración en los hospitales, para la participación de las sociedades civiles, sociedades profesionales, y organizaciones de pacientes teniendo en cuenta los factores locales que impulsan el uso inapropiado en diferentes contextos<sup>2</sup>.

# RECOMENDACIONES DE ESTRATEGIAS MUNDIALES DE LA OMS PARA CONTENER LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS. 2001.

## PACIENTES Y LA COMUNIDAD EN GENERAL

### Recomendaciones para intervenir: Educación

- 1.1** Educar a los pacientes y a la comunidad en general sobre el uso adecuado de los antimicrobianos.
- 1.2** Educar a los pacientes sobre la importancia de tomar medidas para prevenir las infecciones, como la inmunización, la lucha contra los vectores, el uso de mosquiteros, y otras.
- 1.3** Enseñar a los pacientes medidas sencillas para reducir la transmisión de la infección en el hogar y en la comunidad, como el lavado de manos, la higiene alimentaria, y otras.
- 1.4** Fomentar un comportamiento adecuado e informado de búsqueda de atención de la salud.
- 1.5** Enseñar a los pacientes que existen otras opciones para aliviar los síntomas y desalentar el inicio del tratamiento por iniciativa propia.

## QUIENES PRESCRIBEN Y DISPENSAN ANTIMICROBIANOS

### Recomendaciones para intervenir: Educación

- 2.1** Educar a todo grupo de personas que prescriba o dispense antimicrobianos (incluido el sector informal) sobre la importancia de usar adecuadamente estos fármacos para contener la resistencia bacteriana a los antibióticos.
- 2.2** Educar a todos los grupos de personas que prescriben antimicrobianos sobre la prevención de enfermedades (incluida la inmunización) y la lucha contra las infecciones.
- 2.3** Promover programas educativos sobre el diagnóstico y tratamiento correcto de las infecciones comunes destinados a todas las carreras (formación básica y de posgrado) para profesionales de salud, veterinarios y personal que prescribe y dispensa antimicrobianos.
- 2.4** Alentar a todo el que prescribe o dispensa antimicrobianos a educar a sus pacientes sobre el uso apropiado de estos medicamentos y la importancia de cumplir estrictamente las indicaciones de la prescripción.
- 2.5** Educar a todos los grupos que prescriben o dispensan antimicrobianos sobre los factores que pueden influir significativamente en sus propios hábitos de prescripción, entre los que se encuentran los incentivos económicos, las actividades de promoción y los estímulos de la industria farmacéutica.

## Recomendaciones para intervenir: Tratamiento, directrices y formularios

- 2.6** Mejorar la utilización de antimicrobianos mediante la supervisión y el fomento de buenas prácticas clínicas, especialmente de las estrategias de diagnóstico y de tratamiento.
- 2.7** Evaluar las prácticas de prescripción y dispensación y recurrir a grupos de pares o a comparaciones con referencias externas para dar retroalimentación y respaldar las prácticas adecuadas de prescripción de antimicrobianos.
- 2.8** Alentar la formulación y la aplicación de pautas y algoritmos de tratamiento para promover un uso adecuado de los antimicrobianos.
- 2.9** Involuntar de autoridad a los responsables de los formularios de medicamentos para limitar la prescripción a un número adecuado de antimicrobianos seleccionados.

## Recomendaciones para intervenir: Reglamentación

- 2.10** Vincular los requisitos de registro profesional de las personas que prescriben o dispensan antimicrobianos a requisitos de formación continua.

# HOSPITALES

## Intervenciones recomendadas: Gestión

- 3.1** Establecer programas de control de las infecciones nosocomiales con base en las prácticas óptimas vigentes, que asuman la responsabilidad de lidiar eficazmente con la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales y garantizar a todos los hospitales el acceso a tales programas.
- 3.2** Crear en los hospitales comités terapéuticos eficaces que puedan supervisar el uso de antimicrobianos en esas instituciones.
- 3.3** Formular y actualizar periódicamente directrices para el tratamiento y la profilaxis con antimicrobianos, así como formularios antimicrobianos hospitalarios.
- 3.4** Hacer el monitoreo del uso de antimicrobianos, incluidas la cantidad y modalidad de utilización, y remitir los resultados registrados a las personas que prescriben dichos fármacos.

## Intervenciones recomendadas: Laboratorios de diagnóstico

- 3.5** Garantizar la disponibilidad de servicios de laboratorio microbiológicos que correspondan al tipo de hospital, por ejemplo, secundario o terciario.
- 3.6** Velar por el desempeño y la garantía de la calidad de las pruebas de diagnóstico, de determinación microbiológica y de sensibilidad de los agentes patógenos bacterianos e informar oportunamente sobre los resultados.
- 3.7** Garantizar el registro de los datos de laboratorio, de preferencia en una base de datos; el uso oportuno de los datos para elaborar informes clínicos y epidemiológicos útiles para la vigilancia de la resistencia de los agentes patógenos y las infecciones





comunes, y la comunicación de los resultados a las personas que prescriben y al programa de control de infecciones nosocomiales.

### **Intervenciones recomendadas: Interacción con la industria farmacéutica**

- 3.8** Controlar y vigilar las actividades de promoción de las empresas farmacéuticas en el medio hospitalario, y velar por que esas actividades proporcionen un beneficio educativo.

## **ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS A LOS ANIMALES DESTINADOS AL CONSUMO HUMANO**

### **Intervenciones recomendadas: Resumen**

- 4.1** Hacer obligatoria la prescripción de todos los antimicrobianos que se utilizan en la lucha contra las enfermedades de los animales destinados al consumo humano.
- 4.2** Si no se dispone de una evaluación de su inocuidad para la salud pública, habrá que interrumpir o reducir paulatinamente la administración de fármacos para estimular el crecimiento en los casos en que tales productos se utilicen también para el tratamiento de seres humanos.
- 4.3** Crear sistemas nacionales de vigilancia de la administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano.
- 4.4** Evaluar la inocuidad de los antimicrobianos antes de otorgar las licencias. La evaluación deberá enfocarse también en la resistencia potencial a los medicamentos de uso humano.
- 4.5** Llevar a cabo la vigilancia de la resistencia para detectar nuevos problemas de salud y tomar medidas correctivas para proteger la salud humana.
- 4.6** Formular directrices dirigidas a los veterinarios a fin de reducir la administración excesiva e indebida de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano.

## **GOBIERNOS NACIONALES Y SISTEMAS DE SALUD**

### **Intervenciones recomendadas: Sensibilización y acción intersectorial**

- 5.1** Declarar prioridad nacional la contención de la resistencia a los antimicrobianos.
- Crear un grupo de trabajo intersectorial nacional (integrado por profesionales de la salud, veterinarios, peritos agrónomos, representantes de la industria farmacéutica, del gobierno y de los medios de comunicación, consumidores y otras partes interesadas) para sensibilizar acerca de la resistencia a los anti-

crobianos, organizar el acopio de datos y supervisar a los grupos de trabajo locales. Por razones prácticas, es posible que estos grupos de trabajo tengan que ser gubernamentales y que reciban información de numerosos sectores.

- Asignar recursos que promuevan intervenciones para contener la resistencia bacteriana a los antibióticos, uso adecuado de medicamentos antimicrobianos, el control y la prevención de las infecciones y las actividades de investigación.
- Elaborar indicadores para el monitoreo y la evaluación de los efectos de la estrategia para contener la resistencia a los antimicrobianos.

### **Intervenciones recomendadas: Reglamentación**

- 5.2** Establecer un sistema de registro eficaz de los lugares donde se dispensan fármacos antimicrobianos.
- 5.3** Exigir receta médica para obtener medicamentos antimicrobianos, salvo en circunstancias especiales en las que podrían dispensarse por recomendación de otros profesionales de la salud que hayan recibido capacitación con ese fin.
- 5.4** Relacionar la condición de fármaco que requiere receta médica con los reglamentos que rigen la venta, el suministro, la dispensación y las actividades de promoción autorizadas de los agentes antimicrobianos, y establecer mecanismos que le faciliten al personal de salud el cumplimiento de las disposiciones y sistemas para vigilarlo.
- 5.5** Velar por que únicamente se autorice la venta de los antimicrobianos que cumplan con las normas internacionales de calidad, inocuidad y eficacia.
- 5.6** Obligar por medios legales a que los fabricantes reúnan datos sobre la distribución de antimicrobianos (incluidas la importación y la exportación) e informen al respecto.
- 5.7** Crear incentivos económicos para un uso adecuado de los antimicrobianos.

### **Intervenciones recomendadas: Políticas y directrices**

- 5.8** Elaborar y actualizar constantemente pautas nacionales de tratamiento con antimicrobianos y fomentar su aplicación.
- 5.9** Establecer una lista de medicamentos esenciales que se ajuste a las pautas nacionales, modelo de tratamiento y garantizar el acceso a los medicamentos y su calidad.
- 5.10** Aumentar la cobertura de inmunización y potenciar otras medidas para la prevención de enfermedades, de modo que se reduzca la necesidad de usar antimicrobianos.

### **Intervenciones recomendadas: Educación**

- 5.11** Aprovechar al máximo, y mantener la eficacia, de la lista de medicamentos esenciales y de las pautas modelo de tratamiento mediante programas educativos para profesionales de la salud, estudiantes de medicina y de posgrado. El

contenido de los programas deberá incluir la importancia de usar los antimicrobianos debidamente y de contener la resistencia a dichos medicamentos.

- 5.12** Garantizar que las personas que prescriben antimicrobianos tengan acceso a la documentación autorizada sobre la prescripción de cada fármaco específico.

### Vigilancia de la resistencia, uso de los antimicrobianos y carga de morbilidad

- 5.13** Designar o crear laboratorios de referencia microbiológica para coordinar una vigilancia eficaz y epidemiológicamente acertada de la resistencia de los agentes patógenos comunes a los antimicrobianos, tanto en la comunidad como en hospitales y otros servicios de atención de la salud. Estos laboratorios deberían, por lo menos, cumplir los requisitos de la recomendación 3.6.
- 5.14** Adaptar y aplicar los sistemas modelo de la OMS para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y garantizar que los datos se proporcionen al grupo especial de trabajo nacional e intersectorial, a las autoridades encargadas de las pautas modelo de tratamiento nacionales y de las políticas en materia de medicamentos y a quienes recetan los fármacos.
- 5.15** Establecer sistemas para la vigilancia del uso de antimicrobianos en los hospitales y comunidad, y relacionar los resultados así obtenidos con los datos sobre la resistencia y la vigilancia de las enfermedades.
- 5.16** Establecer sistemas de vigilancia de los principales síndromes y enfermedades infecciosas, según las prioridades del país, y vincular esta información con otros datos de la vigilancia.

## DESARROLLO DE MEDICAMENTOS Y VACUNAS

### Intervenciones recomendadas

- 6.1** Fomentar la cooperación entre la industria farmacéutica, entes gubernamentales e instituciones académicas para investigar nuevos medicamentos y vacunas.
- 6.2** Estimular programas de desarrollo de medicamentos que traten de optimizar los esquemas terapéuticos en cuanto a su inocuidad, eficacia y riesgo de selección de organismos resistentes.
- 6.3** Establecer incentivos para que la industria invierta en investigación y en el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos.
- 6.4** Estudiar el establecimiento o aplicación de procedimientos acelerados de autorización para comercializar fármacos nuevos que sean inocuos.
- 6.5** Estudiar la aplicación de un régimen de medicamentos huérfanos cuando se disponga de uno y sea pertinente.
- 6.6** Otorgar exclusividad, por un tiempo determinado, de las nuevas fórmulas e indicaciones para el uso de antimicrobianos.
- 6.7** Armonizar los derechos de propiedad intelectual para dar protección adecuada a las patentes de nuevos agentes antimicrobianos y vacunas.
- 6.8** Buscar fórmulas de asociación innovadoras con la industria farmacéutica con el fin de mejorar el acceso a los medicamentos esenciales más nuevos.

## PROMOCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

### Intervenciones recomendadas

- 7.1** Obligar a la industria farmacéutica a atenerse a los códigos de prácticas nacionales e internacionales que rigen las actividades de promoción.
- 7.2** Garantizar que los códigos de prácticas nacionales o internacionales abarquen la publicidad dirigida al consumidor, incluida la propaganda por Internet.
- 7.3** Establecer sistemas de vigilancia en relación con el cumplimiento de la legislación sobre actividades de promoción.
- 7.4** Identificar y eliminar los incentivos económicos que fomentan el uso indebido de los antimicrobianos.
- 7.5** Crear conciencia entre el personal de salud que receta fármacos antimicrobianos en cuanto a que la promoción, conforme a la hoja de datos, no constituye necesariamente un uso adecuado de esos fármacos.

## ASPECTOS INTERNACIONALES DE LA CONTENCIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

### Intervenciones recomendadas

- 8.1** Fomentar la colaboración entre gobiernos, organizaciones no gubernamentales, asociaciones profesionales y organismos internacionales para lograr una aceptación de que la resistencia a los antimicrobianos es un asunto importante. Esta colaboración también deberá servir para mandar mensajes congruentes, sencillos y exactos sobre la importancia del uso de los antimicrobianos, sobre la resistencia a estos fármacos y su contención y así aplicar estrategias para contener la resistencia.
- 8.2** Considerar que la información obtenida por medio de la vigilancia del uso de antimicrobianos y su resistencia es un bien público internacional para la salud, al cual todos los gobiernos deben contribuir.
- 8.3** Estimular a gobiernos, organizaciones no gubernamentales, asociaciones profesionales y organismos internacionales a apoyar la organización de redes que cuenten con personal capacitado e infraestructura adecuada para asumir una vigilancia epidemiológica válida de la resistencia y del uso de antimicrobianos, con el fin de disponer de información que permita contener óptimamente la resistencia.
- 8.4** Dar apoyo a la donación de medicamentos de acuerdo con las directrices correspondientes de las Naciones Unidas.
- 8.5** Fomentar la creación de equipos de inspección internacionales que tengan la capacidad de hacer evaluaciones válidas de las fábricas de productos farmacéuticos.
- 8.6** Fomentar una estrategia internacional para luchar contra la falsificación de antimicrobianos que se ajuste a las directrices de la OMS.

- 8.7** Fomentar estrategias innovadoras como incentivos para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y vacunas para las enfermedades desatendidas.
- 8.8** Crear una base de datos internacional de organismos de financiación de investigaciones interesados en el tema de la resistencia a los antimicrobianos.
- 8.9** Establecer programas nuevos y fortalecer los existentes para que los investigadores mejoren el diseño, la preparación y la ejecución de proyectos de investigación sobre la contención de la resistencia a los antimicrobianos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. 2001. Disponible en: [http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist\\_OMS\\_estrategia\\_mundial\\_contra\\_resistencias.pdf](http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_contra_resistencias.pdf)
2. WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action. Chapter 3. Measures to ensure better use of antibiotics. Pag. 33. 2012. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf)

CAPÍTULO 9

**ANTIBIÓTICOS Y COMUNIDAD**  
**Conociendo y usando mejor**



## INTRODUCCIÓN

Con el paso de los años los medicamentos han sido introducidos en los programas comunitarios de salud y han encontrado mercado en áreas remotas sin supervisión ni regulación. El uso apropiado de ellos ha contribuido a salvar muchas vidas, sin embargo su empleo inadecuado puede provocar serios efectos adversos que en muchas ocasiones no son vigilados ni monitoreados. Los efectos adversos del uso inadecuado de los antibióticos en particular no solamente generan problemas a nivel individual sino también a nivel comunitario. La aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos para muchas enfermedades ha sido notoria en las últimas décadas. El uso apropiado de antibióticos es esencial para prevenir la resistencia bacteriana a los antibióticos como un problema de salud pública y para esto es esencial que “conozca sus medicinas”, en este caso conocer los antibióticos tan bien como “su propio cuerpo” así como “conocer sus problemas de salud”. Mejorar los conocimientos básicos de salud así como la toma de conciencia sobre esta va de la mano con la toma de conciencia en torno a los medicamentos. El costo de los antibióticos definitivamente ha contribuido a su uso inapropiado y a la emergencia de la resistencia bacteriana a los antibióticos. La falta de conocimiento de las “culturas en salud” y las carencias en la comunicación amistosa médico-paciente en torno al ciclo salud-enfermedad y el rol de las medicinas en los cuidados de salud han resultado en uso inadecuado de estas herramientas terapéuticas.

La depleción del sistema inmunitario ya sea por una mala nutrición o enfermedades como el SIDA que conllevan a mayor predisposición de infecciones también debe considerarse para generar estrategias que contengan la resistencia bacteriana a los antibióticos<sup>1</sup>.

## OBJETIVOS

- Exponer las inquietudes y problemas más frecuentes relacionados en el uso apropiado de los antibióticos.
- Describir pautas generales para el uso apropiado y la adquisición responsable de antibióticos, en establecimientos farmacéuticos registrados.

# LO QUE TODOS DEBERÍAMOS SABER SOBRE LOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos constituyen un bien público, que deben ser empleados de forma adecuada y responsable para garantizar su eficacia y acceso a las generaciones presentes y futuras.

## CONCEPTOS BÁSICOS

### ¿Qué significa la palabra antibiótico?

El término antibiótico fue propuesto por Selman A. Waksman, descubridor de la estreptomina, para definir las sustancias dotadas de actividad antimicrobiana y extraídas de estructuras orgánicas vivientes. En 1889 Jean Paul Vuillemin, en un trabajo titulado "Symbiose et antibiose", crea el término antibiosis para describir la lucha entre seres vivos para la supervivencia<sup>2</sup>.

### ¿Qué son los antibióticos?

Los antibióticos son sustancias producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) o sintetizados por métodos de laboratorio, que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente destruirlos. Estos compuestos difieren en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en sus mecanismos de acción y espectro bacteriano<sup>3</sup>.

Los antibióticos son útiles para tratar infecciones causadas por bacterias<sup>4</sup>. Pero pueden ser perjudiciales cuando se usan de manera incorrecta<sup>5</sup>.

### ¿Qué es la antibiosis?

Antibiosis es una asociación de dos organismos en la que uno es dañado o destruido por el otro, así la relación entre un antibiótico y un organismo infeccioso es de antibiosis<sup>2</sup>.

### ¿Qué son las bacterias?

Las bacterias son organismos pequeños, invisibles y que algunas veces pueden causar enfermedades al ser humano y animales. La mayoría de bacterias no son dañinas ni peligrosas, es más, son útiles para mantenernos



vivos, sin embargo algunas bacterias, bajo circunstancias especiales, pueden llegar a enfermarnos<sup>4</sup>.

### ¿Qué es la Farmacocinética?

Hace referencia a la absorción, distribución y eliminación de los medicamentos (estos factores combinados con la dosificación, determinan el comportamiento, en el tiempo de las concentraciones de los medicamentos en tejidos y líquidos corporales)<sup>6</sup>.

### ¿Qué es la Farmacodinamia?

Consiste en la relación entre las concentraciones séricas y los efectos farmacológicos o tóxicos de los medicamentos<sup>6</sup>.

### ¿Qué es la biodisponibilidad de un medicamento?

Es la fracción del mismo que alcanza la circulación sistémica del paciente, dicho de otra manera el porcentaje de fármaco que aparece en el plasma<sup>7</sup>.

### ¿Qué es la vida media plasmática?

Es el tiempo necesario para eliminar el 50% del fármaco del organismo. O bien el tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en reducirse a la mitad de sus niveles máximos<sup>8</sup>.

### ¿Qué es el estado de equilibrio?

Es aquel en el que los aportes plasmáticos del fármaco se equilibran con la eliminación del mismo. Es fundamental su cálculo para decidir el período entre dosis y la cantidad de fármaco, en cada una de ellas<sup>8</sup>.

Así cada medicamento, incluyendo los antibióticos, poseen un régimen de tiempo y dosis que debe ser respetado para evitar sobredosis, reacciones tóxicas y en el caso de los antibióticos la resistencia bacteriana a los antibióticos.

### ¿Qué es la microbiota?

Es la comunidad de microorganismos vivos que normalmente residen en las distintas zonas o regiones corporales. La microbiota normal está en relación simbiótica comensal con el huésped, ya que también se obtienen ventajas de ellos tanto como ellos la obtienen del individuo<sup>9</sup>.

La microbiota humana se divide en dos categorías:

**Microbiota autóctona:** aquellos microorganismos que colonizan al huésped durante un tiempo prolongado, pueden participar en las funciones fisiológicas y han evolucionado junto con la especie.

**Microbiota alóctona:** incluye microorganismos que se pueden encontrar en cualquier hábitat y en cualquier sistema, normalmente no contribuyen a la fisiología del huésped y están presentes de forma transitoria o latente<sup>10,11</sup>.

También se puede clasificar por el tiempo de estancia en el huésped:

- **Microbiota latente:** son los microorganismos que preserva el huésped durante casi toda la vida, no presentan fluctuaciones mayores en su población y suelen tener actividad simbiótica con el huésped<sup>10,11</sup>.
- **Microbiota transitoria:** presenta fluctuaciones continuas en su población (ya sea por cambio de hábitat, edad, estación del año, uso de antibióticos) y suele no ser indispensable para la supervivencia del huésped<sup>10,11</sup>.

## ¿Qué es el microbioma?

Un microbioma es todo el material genético que se encuentra dentro de un microbio como una bacteria, una célula fúngica, o un virus. También puede referirse a la recolección de material genético que se encuentra en una comunidad de microbios que viven juntos<sup>12</sup>.

El microbioma contribuye a nuestro desarrollo fisiológico, orgánico y metabólico. La caracterización del microbioma de diversos nichos de nuestro cuerpo representa un esfuerzo en la búsqueda de nuevas posibilidades clínicas, terapéuticas e incluso de regulación inmunológica, pues el microbioma se constituye en una fuente de señales reguladoras para el sistema inmunológico. Además, las interacciones entre los diferentes integrantes del microbioma ofrecen un nuevo repositorio de moléculas con actividad antibiótica tanto específicas como de amplio espectro<sup>13</sup>.

## ¿Qué es la disbiosis?

Es la alteración de la microbiota que puede conducir a la enfermedad<sup>14</sup>.

## ¿Qué son los probióticos?

Estrictamente hablando el término “probiótico” se debería reservar para microorganismos vivos que hayan mostrado en estudios humanos controlados algún tipo de beneficio para la salud<sup>15</sup>.

Los probióticos son microorganismos vivos que pueden ser incorporados a una variedad de productos como: alimentos, medicinas, suplementos dietéticos. Las especies de *Lactobacillus*, *bifidobacterias* y las bacterias ácidas lácticas (BAL) son los probióticos más

comunes. Se ha demostrado que los probióticos en especial el incremento de *bifidobacterias* mejora la salud humana ya que inhibe a potenciales patógenos mediante la reducción de los niveles de amoníaco en sangre y mediante la producción de enzimas y vitaminas a nivel digestivo.

En general, la evidencia clínica más fuerte en torno a los probióticos se relaciona con su uso para mejorar la salud intestinal y estimular la función inmune<sup>15</sup>.

## ¿Qué son los prebióticos?

Los prebióticos son sustancias dietéticas (mayormente compuesta por polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos poco digeribles por enzimas humanas) que alimentan a un grupo seleccionado de microorganismos que viven normalmente en el intestino. Ellos favorecen el crecimiento de las bacterias beneficiosas sobre las patógenas<sup>15</sup>.

Los prebióticos más comunes son:

- **Oligofruktosa.** Se encuentra naturalmente en: trigo, cebolla, bananas, miel, ajo. Puede ser también sintetizada enzimáticamente a partir de la sacarosa. La fermentación de la oligofruktosa, genera efectos fisiológicos como:
  - Incremento del número de *bifido bacterias* en el colon.
  - Incremento en la absorción de calcio.
  - Incremento del peso fecal.
  - Acortamiento del tiempo de tránsito intestinal.
  - Posiblemente disminución de los niveles de lípidos sanguíneos.
- **Inulina.** Familia de polisacáridos, compuestos por cadenas de fructosa.
- **Lactulosa:** Disacárido sintético usado como tratamiento para el estreñimiento y la encefalopatía hepática.
- **Oligosacáridos** de la leche materna<sup>15</sup>.

## ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS?

Los mecanismos de acción de los antibióticos difieren mucho entre sí. Pueden actuar:

- *Bloqueando la síntesis de la pared celular:* Por ejemplo la bacitracina, penicilinas, cefalosporinas<sup>16</sup>.
- *Lesionando directa o indirectamente la membrana celular:* Por ejemplo las polimixinas<sup>16</sup>.
- *Bloqueando la síntesis de ácidos nucleicos (ADN y ARN) y proteínas:* Por ejemplo las sulfamidas, quinolonas y fluoroquinolonas<sup>16</sup>.
- *Inhibiendo la funcionalidad de los ribosomas bacterianos:* Por ejemplo los aminoglucósidos, tetraciclinas, eritromicina/ doxiciclina<sup>16</sup>.

## USO Y CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS: PRINCIPIOS Y RECOMENDACIONES

### ¿Cuándo debemos consumir antibióticos?

Los antibióticos son usados para el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias, aunque varias de ellas, como por ejemplo la diarrea producida por E. coli toxígena, no requieren tratamiento con antibióticos<sup>17</sup>.

### ¿Cuáles son los principios en los que se fundamenta el uso de los antibióticos?

Las enfermedades virales y las infecciones bacterianas menores son auto limitadas y no se benefician del uso de los antibióticos.

Según las guías terapéuticas para el uso de antibióticos, los principios para su uso son:

#### **Principios generales.**

- Use antibióticos solo cuando sean esenciales y los beneficios hayan sido demostrados científicamente.

- Use el antibiótico de espectro más reducido para tratar un agente patógeno conocido o similar.
- Use una sola droga, al menos que haya sido demostrado que la combinación es necesaria para garantizar el éxito del tratamiento o para reducir la selección de una resistencia clínica significativa.
- Use una dosis adecuada para asegurar la eficacia y minimizar el riesgo de la selección de resistencia y lo suficientemente baja para minimizar el riesgo de toxicidad relacionada con la dosis<sup>17</sup>.
- Patrones de resistencia actuales de los patógenos más comunes (terapia empírica).
- La duración debe ser lo más corta posible y no debe exceder los 7 días; al menos que haya pruebas de que dicha duración no sea adecuada<sup>17</sup>.

### Terapia.

- La elección de la terapia tiene que basarse en:
  - Resultados de cultivos (terapia directa).
- Seleccione el antibiótico basado en patógenos conocidos o similares.
- La duración debe ser tan corta cuanto sea posible. Para profilaxis quirúrgica se recomienda una sola dosis de antibiótico. La administración de un esquema de larga duración solo debe considerarse cuando los beneficios superen los riesgos de selección de resistencia o propagación<sup>17</sup>.

### Profilaxis.

## RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Existen puntos clave que nos ayudan a emplear estas maravillosas herramientas terapéuticas de manera apropiada:

Consumir antibióticos solamente con receta médica, evitando la automedicación<sup>18</sup>. Los antibióticos son efectivos exclusivamente contra bacterias, ellos no tiene utilidad para tratar enfermedades o síntomas virales como resfriados, tos, bronquitis o gripe.

Evitar el almacenamiento de los antibióticos sobrantes. Usar antibióticos con frecuencia o de manera incorrecta conduce a efectos adversos y a largo plazo los hace menos efectivos. Esto representa un resultado negativo y peligroso tanto para la persona como para la población en general<sup>19</sup>.

Respetar el horario y los días recomendados y no dejarlos de tomar tan pronto se sienta mejor<sup>20</sup>.

Presionar al médico para que le proporcione antibióticos<sup>18</sup> conlleva uso inadecuado, que puede enmascarar la enfermedad, evitando el diagnóstico temprano, agravando la enfermedad, además de generar resistencia bacteriana<sup>19</sup>.

## ANTIBIÓTICOS, REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS SECUNDARIOS

### ¿Qué es la reacción adversa a los medicamentos?

La Reacción Adversa a Medicamentos (RAM), según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es «cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas»<sup>21</sup>.

### ¿Qué es un efecto primario?

Es el efecto que se produce sobre los receptores específicamente buscados al diseñar el fármaco, es decir, aquellos que son sus "objetivos"<sup>22</sup>.

### ¿Qué es un efecto colateral (side effects)?

Es el efecto que el fármaco produce al actuar sobre un receptor diferente del originalmente deseado como diana biológica.

El efecto colateral puede o no tener trascendencia clínica, y no siempre aumenta al incrementar la dosis del fármaco pues, al igual que el efecto primario, depende de la dosis y de la cantidad de receptores sobre los que el medicamento interactúe, así los receptores pueden saturarse y aunque la dosis aumente, si no quedan receptores donde acoplarse, no aumenta el efecto<sup>22</sup>.

### ¿Qué es un efecto secundario (secondary effects)?

El efecto secundario se produce por consecuencia de:

- Un efecto primario o
- Un efecto colateral

Los efectos secundarios pueden o no tener trascendencia clínica. La intensidad de los efectos secundarios suele depender de la dosis<sup>22</sup>, enfermedad, edad, peso, género, raza y estado de salud en general<sup>23</sup> pero también puede presentarse saturación de receptores biológicos, y con ello más dosis no implicaría mayor efecto<sup>22</sup>.

Cuando el efecto colateral o el efecto secundario tienen trascendencia clínica estamos hablando de una Reacción Adversa, un efecto siempre indeseable<sup>19</sup>.

El distinguir estos conceptos es complejo, sin embargo estas distinciones son muy importantes para la industria farmacéutica pues si se diseña un fármaco haciéndolo más específico se aumentarán inexorablemente los efectos secundarios pero, al mismo tiempo, se disminuirán los efectos colaterales que dependen de otra diana.

Dicho de otra manera: los efectos colaterales su pueden soslayar mediante investigación, pero los efectos secundarios sólo se pueden contrarrestar<sup>22</sup>.

### **¿Cuál es el problema con los efectos secundarios?**

Los efectos secundarios pueden conducir al no cumplimiento del tratamiento prescrito.

Cuando los efectos secundarios son severos, la dosis debe ser ajustada o se debe replantear un segundo esquema de tratamiento<sup>23</sup>.

### **¿Los antibióticos generan efectos secundarios?**

Los antibióticos como cualquier otro medicamento tienen efectos primarios, colaterales y secundarios; Sin embargo su uso apropiado y vigilado por un profesional puede aminorar en gran proporción los efectos secundarios.

Debemos recordar que los antibióticos rara vez son específicos, y al ser utilizados destruyen una amplia gama de bacterias del organismo, incluyendo aquellas que son útiles para nuestra supervivencia generando trastornos estomacales, diarrea, infecciones

de piel y mucosas secundarias a la pérdida de bacterias saprófitas que mantiene a las patógenas controladas<sup>24</sup>.

### **¿Cómo prevenir los efectos secundarios de los antibióticos?**

Se puede disminuir la frecuencia de efectos secundarios por consumo de antibióticos aplicando las siguientes recomendaciones:

- Administración juiciosa, rigurosa y evaluación previa la prescripción.
- Identificación precisa de la etiología de las patologías infecciosas.
- Modificación del tratamiento empírico cuando la causa de la infección se ha identificado.
- Orientación de la duración del tratamiento según guías terapéuticas aceptadas y actualizadas<sup>18</sup>.

### **¿Los antibióticos pueden producir alergias?**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la reacción alérgica, medicamentosa es un padecimiento que afecta a cerca del 5% de la población adulta; aproximadamente al 6% de las personas ingresadas a instituciones hospitalarias, y al 20% de los pacientes hospitalizados durante su estancia.

La OMS indica, que entre los medicamentos o fármacos con mayor número de casos de alergia se encuentran los analgésicos, antiinflamatorios y los antibióticos beta-lactámicos, como la penicilina<sup>25</sup>.

Estudios transversales con pacientes hospitalizados, estiman que el riesgo de provocar o padecer una reacción alérgica a penicilinas (grupo más estudiado en cuanto a reacciones alérgicas) es del 2% por tratamiento<sup>26</sup>.

Otros estudios han demostrado que 5-20% de los pacientes refieren ser alérgicos a la penicilina G u otra penicilina; las reacciones alérgicas verdaderas ocurren en sólo 15% de los pacientes que aseguran ser alérgicos y sólo en el 2% de la población general que recibe penicilina, en la mayor parte de ocasiones, estas reacciones no son serias. Esta discrepancia entre la percepción y la realidad conlleva implicaciones importantes para la eficacia y el costo de la antibioticoterapia, ya que las penicilinas son eficaces contra muchos microorganismos infecciosos y cuestan mucho menos que los antibióticos más nuevos<sup>27</sup>.

Los síntomas que aparecen como manifestación de alergia medicamentosa son múltiples y variados, aun cuando las manifestaciones cutáneas son las más habituales. Sin embargo, el cuadro más peligroso es el que corresponde al síndrome de anafilaxia, que a veces puede conducir al colapso y a la muerte. En estos casos aparecen hipotensión, dificultad respiratoria, urticaria generalizada y también manifestaciones digestivas, si el medicamento se ha tomado por vía oral.

## CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS SIN PRESCRIPCIÓN

### ¿Qué es la automedicación?

La automedicación es el tratamiento de problemas comunes de salud con medicinas adquiridas por decisión individual, sin previa consulta médica y adecuada prescripción. Se diferencian dos tipos:

1. **Automedicación responsable.** Cuando se automedican fármacos, etiquetados como “de venta sin prescripción médica”, que pueden ser vendidos libremente.
2. **Automedicación irresponsable.** Cuando se automedican fármacos, etiquetados como de “estricta venta con receta médica”, práctica potencialmente peligrosa a corto y largo plazo<sup>28,29</sup>.

### ¿Cuáles son las consecuencias de automedicarse con antibióticos?

Todo medicamento puede producir efectos adversos. Los antibióticos deben tomarse por prescripción médica en función del peso, edad, gravedad y tipo de infección bacteriana.

“Se estima que el 11% de todos los casos de insuficiencia renal terminal es atribuida al consumo de analgésicos<sup>30</sup>, el 40% de los casos de hemorragia digestiva alta son atribuibles a la aspirina y al resto de los antiinflamatorios no esteroideos, como ibuprofeno y paracetamol”<sup>31</sup>.

Además de estas ominosas consecuencias aplicables a todos los medicamentos, el consumo de antibióticos se asocia a “resistencia bacteriana”, cuyas consecuencias son:

- Visitas extra al médico.
- Hospitalización prolongada.
- Necesidad de antibióticos más caros para reemplazar a los ineficaces.
- Pérdida de días de trabajo debido a la prolongación de la enfermedad.
- Muerte.

Por otra parte las penicilinas y cefalosporinas que se ingieren se metabolizan en pequeña proporción y algunas de ellas no sufren mo-

dificación alguna, excretándose de forma activa por la orina prácticamente la totalidad de la dosis administrada, el resto se elimina por la bilis.

Los aminoglucósidos no se metabolizan y se excretan activos por orina, las fluoroquinolonas se comportan de forma similar, en su mayoría. Por el contrario los macrólidos se metabolizan casi en su totalidad y sólo se elimina un 5-10% por orina. Como se aprecia muchos de los antibióticos comúnmente empleados no son modificados y se excretan activos en la orina y heces, llegando a afectar al medio ambiente bacteriano presente en la tierra y promoviendo en ellas mutaciones que desencadenarán resistencia futura a estos medicamentos<sup>32</sup>.

### ¿Se puede consumir alcohol mientras se toman antibióticos?

El consumo de alcohol etílico puede modificar, de forma significativa, el efecto de los antibióticos, así que es importante no ingerir alcohol mientras se administra antibióticos.

Suele ser conocido por los pacientes, los potenciales efectos adversos que puede tener el consumo de alcohol durante un tratamiento farmacológico y es una consulta habitual preguntar si está permitido tomar alcohol mientras se toma un determinado antibiótico.

En efecto, el consumo de alcohol mientras se está administrando un antibiótico puede tener diversos efectos, conforme indica la literatura científica:

- En el caso de las tetraciclinas y doxiciclina, el alcohol disminuye la concentración de las mismas.

- La ingestión de alcohol mientras se administra metronidazol (utilizado como antibiótico contra bacterias anaerobias), produce una reacción tipo disulfiram (rubor, palpitations, taquicardia, náuseas, vómitos). Esta reacción se produce por la acumulación de acetaldehído, pues el metronidazol inhibe la enzima aldehído deshidrogenasa que oxidan el alcohol.
- La ampicilina, amoxicilina, y cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona, cefotetam y moxalactam) ingeridas junto con alcohol producen también reacciones tipo disulfiram.
- Debe advertirse a los pacientes sobre estos potenciales efectos colaterales, y por lo tanto evitar la ingestión de alcohol durante el tratamiento y en los 2-3 días siguientes a la administración del metronidazol, y de los mencionados antibióticos<sup>33,34</sup>.
- Por otra parte, la ingestión de alcohol etílico puede modificar de forma importante el efecto y metabolismo de los antibióticos, dependiendo si el consumo es agudo o crónico. Lo importante es no ingerir alcohol mientras se está utilizando antibióticos.

### ¿Se deben guardar los antibióticos para usarlos en el futuro?

Un 36% de las urgencias hospitalarias se deben al mal uso de los medicamentos, un alto porcentaje es generado por la acumulación de medicamentos procedentes de tratamientos no terminados, que suelen guardarse en botiquines caseros y que se emplean sin discreción<sup>35</sup>.

Diversos estudios afirman que más de la mitad de los botiquines, en los hogares



guardan más de diez medicamentos, entre los que se encuentran analgésicos y antiinflamatorios en el 89%; antiinflamatorios no esteroideos en el 53%; y antibióticos en el 46%<sup>36</sup>. Para prevenir el mal uso de los antibióticos es conveniente asesorar y concienciar a la población de la importancia de evitar la acumulación de medicamentos procedentes de tratamientos inacabados.

La Sociedad Española de Medicina General (SEMG) ha asegurado que el 80% de los medicamentos que hay en los botiquines de los hogares españoles, son antibióticos acumulados de anteriores prescripciones médicas, y que "suponen un riesgo", pues se emplean para automedicarse a futuro. Ha recordado que incumplir el tratamiento provoca "el desarrollo de resistencia bacteriana y la alteración de los ecosistemas"<sup>37</sup>.

### **¿Es seguro el consumo de alimentos animales tratados con antibióticos?**

Los alimentos procedentes de animales, tratados con antibióticos fomenta la aparición de bacterias resistentes en la especie humana.

En los últimos años, el uso veterinario de antibióticos, especialmente los empleados como promotores de crecimiento animal, está siendo objeto de duras críticas y presiones legales. La razón se debe a que, al parecer, estos agentes podrían ser los causantes directos del incremento de casos de resistencia a los antibióticos administrados en la medicina humana.

Por un lado, los alimentos procedentes de animales tratados terapéuticamente con agentes antimicrobianos pueden contener trazas de éstos que se incorporan al organismo humano a través de la cadena alimentaria, fomentando igualmente la aparición

de microorganismos resistentes en el hombre. Por otro lado, el consumo continuado de antibióticos promotores de crecimiento, aún a concentraciones subterapéuticas, fomenta la aparición en los animales de cepas de microorganismos resistentes que por diferentes vías de transmisión, especialmente a través de la cadena alimenticia, pueden llegar al ser humano<sup>38</sup>.

El sector vacuno realiza un consumo del 32% del mercado europeo (Sanidad Animal y Nutricional), el sector porcino del 22%, la avicultura del 15%, y los sectores ovino y caprino del 6%<sup>39,40</sup>.

Literatura pertinente para casos de transmisión de la resistencia a los antibióticos, de los animales a los seres humanos, y el desarrollo de enfermedad clínica son relativamente pocas, pero si existen (National Academy of Science). En Dinamarca, por ejemplo en 1998, cepas de *Salmonella typhimurium* multidrogoresistentes afectaron a 25 personas, matando a dos, confirmándose mediante cultivo que los organismos fueron resistentes a siete diferentes antibióticos. Los epidemiólogos eventualmente detectaron el microorganismo en la carne de cerdo. En 1998, 5.000 personas en los Estados Unidos se enfermaron con *Campylobacteriosis* multidrogoresistentes causada por pollo contaminado. Las mismas drogas que eventualmente fallaron en ellos, también habían sido usadas en las aves de corral, las cuales aparecieron en sus análisis (FAO/OMS)<sup>38, 39, 40</sup>.

### **¿Podemos aprender a reconocer los nombres de los antibióticos?**

Es nuestro deber promover el uso responsable de los antibióticos.

Los establecimientos farmacéuticos, son los lugares donde la comunidad puede adquirir medicamentos. Éstos deben estar registrados

en el Ministerio de Salud. Las farmacias y boticas son dirigidos por un profesional farmacéutico que es el responsable de la dispensación, información y orientación al paciente, sobre el uso apropiado de los medicamentos.

Todos los medicamentos son autorizados por el Ministerio de Salud Pública, para su venta con o sin receta médica. Toda persona que acude a una farmacia o botica para adquirir medicamentos, debe revisar detenidamente la fecha de vencimiento, el estado de conservación y verificar que éste cuente con el respectivo Número de Registro Sanitario.

Al momento de adquirir un medicamento, debemos fijarnos en las siguientes características:

- Nombre comercial: Ampibex.
- Nombre genérico: Ampicilina.
- Presentación: tabletas.
- Vía de administración: vía oral.
- Concentración: 500 mg.
- Cantidad de unidades del envase: caja x 10 tabletas.
- Información sobre el almacenamiento: con-sérvese en un lugar fresco.
- Número de Lote: 9876.
- Fecha de vencimiento: nov. 2012.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shiva M. Report of a panel discussion 'Role of Public Health professionals and the Community in the Control of Antibiotic Resistance'. Available at: <http://cphe.files.wordpress.com/2009/10/antibiotic-resistance-sdtt08.pdf>
2. Generalidades de los Antibióticos. Textos científicos. Actualizado 16/06/2005. Disponible en: <http://www.textoscienfificos.com/antibioticos/introduccion>
3. Cordiés L. et al. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. ACTA MEDICA 1998;8(1):13-27. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act03198.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act03198.pdf)
4. Medical New today. What Are Antibiotics? How Do Antibiotics Work? Article Date: 20 Apr 2009. Available from: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/10278.php>
5. Health information for the whole family. Family Doctor. Antibiotics: When They Can and Can't Help. Reviewed/Updated: Noviembre 2010 Available from: <http://familydoctor.org/familydoctor/en/drugs-procedures-devices/prescription-medicines/antibiotics-when-they-can-and-cant-help.html>
6. GARZON, Javier R; CUERVO M, Sonia; GOMEZ R, Julio y CORTES, Jorge A. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. Rev. chil. infectol. [online]. 2011, vol.28, n.6 [citado 2013-01-02], pp. 537-545 . Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid= S0716-10182011000700005&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid= S0716-10182011000700005&script=sci_arttext)
7. Enciclopedia libre Wikipedia. Biodisponibilidad. Última revisión 18 octubre 2013. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Biodisponibilidad>
8. Enciclopedia libre Wikipedia. Eliminación (farmacología). Última revisión 18 octubre 2013. Disponible en: [http://es.wikipedia.org/wiki/Eliminaci%C3%B3n\\_%28farmacolog%C3%ADa%29#Vida\\_media](http://es.wikipedia.org/wiki/Eliminaci%C3%B3n_%28farmacolog%C3%ADa%29#Vida_media)
9. Murray P; Rosenthal K; Pfaller M. Flora microbiana comensal y patógena en el ser humano. Microbiología Médica. 2009. 6 Ed. España: Elsevier-Mosby. pp. 73-76. ISBN 978-84-8086-465-7
10. Kumate J; Gutiérrez, G; Muñoz O; Santos I; Solórzano F; Miranda G. Capítulo 2: Microbiota Normal. Infectología Clínica. 17a edición. México. 2008. pp. 13-21. ISBN 968-5328-77-3.
11. Enciclopedia libre Wikipedia. Microbiota normal. Última revisión 18 octubre 2013. Disponible en: [http://es.wikipedia.org/wiki/Microbiota\\_normal](http://es.wikipedia.org/wiki/Microbiota_normal)
12. Talking glossary of genetic terms. National Human Genome Research Institute. Last review June 12, 2013. Available at: <http://www.genome.gov/GlossaryS/index.cfm?id=502>
13. Martínez V. El microbioma humano y su potencial biotecnológico. BiotechSpain. 2010. Disponible en: <http://biotechspain.com/es/tema.cfm?iid=microbioma>
14. Icaza-Chávez, M.E. Microbiota intestinal en salud y enfermedad. Rev Gastroenterol Mex. 2012;77 (Supl.1):23-5-vol.77 núm Supl.1. Available at: <http://www.elsevier.es/es/revistas/revista-gastroenterologia-mexico-288/microbiota-intestinal-salud-enfermedad-90153801-modulo-iii-microbios-nutricion-2012>
15. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. 2011. Available at:

- [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics\\_FINAL\\_20111128.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_20111128.pdf)
16. Enciclopedia de acceso libre Wikipedia. Antibiótico. Última consulta 5 julio 2013. Disponible en URL: [http://es.wikipedia.org/wiki/Antibi%C3%B3tico#Mecanismo\\_de\\_acci.C3.B3n](http://es.wikipedia.org/wiki/Antibi%C3%B3tico#Mecanismo_de_acci.C3.B3n)
  17. Therapeutic Guidelines: Antibiotics. Expert Group. Therapeutic Guidelines Limited. Melbourne, 2008
  18. Sociedad Madrileña de medicina de familia y Comunitaria. Diez actuaciones para el uso prudente de antimicrobianos. Noviembre 2010. Disponible en: <http://grupoinfeccsomaamfyc.wordpress.com/2010/11/10/uso-prudente-antimicrobianos-decalogo/>
  19. Health information for the whole family. Family Doctor. Antibiotics: When They Can and Can't Help. Reviewed/Updated: Noviembre 2010 Available from: <http://familydoctor.org/familydoctor/en/drugs-procedures-devices/prescription-medicines/antibiotics-when-they-can-and-cant-help.html>
  20. German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Fact sheet: The safe use of antibiotics. Informed Health Online. PubMed Health. Created: November 14, 2008; Last Update: January 18, 2011. Last review: June, 19, 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0005150/>
  21. World Health Organization. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Sistema de notificación para el público en General. Francia. 2012. Disponible en: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHO-UMC\\_ReportingGeneralPublic-ESP-GRA3Final.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHO-UMC_ReportingGeneralPublic-ESP-GRA3Final.pdf)
  22. Wikipedia. Reacción adversa a medicamento. Disponible en: [http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n\\_adversa\\_a\\_medicamento#cite\\_note-2](http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n_adversa_a_medicamento#cite_note-2)
  23. Drug Information online. Information about Drug Side Effects. Last review: Juen, 17, 2013. Available at: <http://www.drugs.com/sfx/>
  24. Alliance for the prudent use of antibiotics (APUA). Preserving the power of antibiotics. General Background: When & How to take Antibiotics. 2012. Available from: [http://www.tufts.edu/med/apua/about\\_issue/when\\_how.shtml](http://www.tufts.edu/med/apua/about_issue/when_how.shtml)
  25. Salud magazine. Alergia a medicamentos. Última revisión 9 julio 2013. Disponible en: <http://saludmagazine.com.mx/primeros-ayudios/228/alergia-a-medicamentos/>
  26. De Swarte R, Patterson R. Drug Allergy. En: Patterson R, Carroll Grammer L, Greenberger P. Allergic Diseases. Fifth Edition. Philadelphia Ed. Lippincott Raven Publishers 1997; 317-412
  27. KANYOK T, SENSAKOVIC J., SHEPHERD G. Alergia a los antibióticos: Confirmación y alternativas. Patient Care. Vol. 8, No. 4, Pag 42-54. 1995. Disponible en <http://www.drscope.com/privados/revistas/atencion/abr95/alergia.htm>
  28. Laporte JR. Automedicación: ¿la información de los usuarios aumenta al mismo tiempo que el consumo? Med Clin (Barc)1997;109:795-796
  29. Ministerio de salud de Chile. División de políticas públicas saludables y promoción. Subsecretaria de salud pública. Dpto. políticas farmacéuticas y profesiones médica. Uso racional de medicamentos: una tarea de todos. Chile. 2010. Última revisión 21 octubre 2013. Disponible en: <http://www.minsal.gov.cl/portal/url/item/8da19e5ea7b8164e04001011e012993.pdf>
  30. Confederación farmacéutica Argentina (COFA). Preocupa la automedicación entre los argentinos. Argentina 2012. Última revisión 21 octubre 2013. Disponible en: <http://www.cofa.org.ar/?p=1718>
  31. Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-esteroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1991;337:85-89
  32. Lacasa E; Fraile M; Serrano M; et al. ANTIBIÓTICOS. CRITERIOS DE USO RACIONAL Y GUÍA PRÁCTICA TERAPEÚTICA. Última revisión 9 julio 2013. Disponible en: <http://www.sepeap.org/archivos/libros/antibioticos/6.pdf>
  33. Steckelberg J. Antibiotics and alcohol: Should I avoid mixing them?. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Consultado el 09-07-2013. Disponible en: <http://www.mayoclinic.com/health/antibiotics-and-alcohol/AN01802>
  34. Salazar E, Pimentel E. Interacciones entre medicamentos y alcohol. Acta odontológica venezolana. Volumen 41 N°1/2003. Disponible en: [http://www.actaodontologica.com/ediciones/2003/1/interacciones\\_medicamentos\\_alcohol.asp](http://www.actaodontologica.com/ediciones/2003/1/interacciones_medicamentos_alcohol.asp)
  35. NOTA DE PRENSA. Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC). Los hogares españoles tienen botiquines poco preparados para las urgencias de casa y con exceso de medicamentos en desuso. Madrid, junio 2009 . Disponible en: [http://www.sefac.org/new/files/030609\\_recomendacionesbotiquines.pdf](http://www.sefac.org/new/files/030609_recomendacionesbotiquines.pdf)
  36. López M. Universidad Católica de Córdoba. Centro de Bioética. Nos medicamos más, nos medicamos mal. 2008. Disponible en: [http://www.ucc.edu.ar/portalucc/archivo\\_s/File/Bioetica/Gacetillas/2008/gacetilla03-08.pdf](http://www.ucc.edu.ar/portalucc/archivo_s/File/Bioetica/Gacetillas/2008/gacetilla03-08.pdf)
  37. El Mundo.es Salud. El 80% de medicamentos de los botiquines de hogares españoles son antibióticos Actualizado miércoles 14/06/2006. Última revisión 09 Julio 2013. Disponible en: [http://www.elmundo.es/elmundosalud/2006/06/14/salud\\_personal/1150307926.html](http://www.elmundo.es/elmundosalud/2006/06/14/salud_personal/1150307926.html)
  38. Cancho Grande, B.; García Falcón, M. S.; Simal Gándara, J.\* El uso de los antibióticos en la alimentación animal: Perspectiva actual. Cienc. Tecnol. Aliment. Vol. 3, No. 1, pp. 39-47, 2000.
  39. Díez J.; Fabelo J.; Cuesta S.; Toubes J.L.; Cantalapedra J.; Morillo C.; López M. Medicamentos veterinarios: comercialización, distribución e incidencia en la Comunidad autónoma Gallega". Trabajo presentado en el congreso "IV Encuentros Veterinarios Galegos" (1999).
  40. Quesada M. Uso de antibióticos en la nutrición de cerdos y aves. Sus implicaciones para la salud pública. Universidad de Costa Rica. 2001.

# INDICE

<b>A MANERA DE PRESENTACIÓN</b>	<b>6</b>
<b>PRÓLOGO</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>14</b>
<b>CAPITULO I</b>	
<b>LOS MICROORGANISMOS SON TAMBIÉN BUENOS CHICOS</b>	
<b>ENTREVISTA AL DR. MICHAEL GILLINGS</b>	<b>16</b>
Dra. Mary Murray, Lic. Satya Sivaraman, Dr. Michael Gillings	
<b>CAPITULO II</b>	
<b>USO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA BACTERIANA</b>	<b>24</b>
Dr. Arturo Quizhpe Peralta, Dra. Lorena Encalada Torres, Md. Diana Andrade Rodas.	
El problema	25
La resistencia bacteriana a los antibióticos (RBA): un problema multicausal y complejo	26
¿Cuáles son los efectos directos de la resistencia bacteriana?	29
¿Cómo explicar la relación entre uso de antibióticos y resistencia? ¿Cómo surgen las denominadas bacterias mutantes resistentes?	30
¿Por qué el uso apropiado de los antibióticos es una prioridad?	31
Bibliografía	32
<b>CAPITULO III</b>	
<b>CONOCIENDO LOS ANTIBIÓTICOS</b>	<b>34</b>
Md. Adrián Sacoto	
Descripción de las familias de antibióticos y su acción	36
Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana	36
Antibióticos que inhiben la membrana bacteriana	36
Antibióticos que inhiben la síntesis proteica	38
Antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos	38
Antimicrobianos que interfieren en vías metabólicas	40
Principios en el uso de antibióticos	41
Aspectos farmacocinéticos	42
Aspectos farmacodinámicos	43
Principios generales de la terapia antimicrobiana y del enfoque del paciente. Sistemática de abordaje del paciente	44
Tratamiento oral o parenteral, tópico, combinado	45
Guías de tratamiento y listas de medicamentos personales	46
Bibliografía	47

## CAPITULO IV

### **ELEMENTOS ESENCIALES PARA UNA BUENA PRESCRIPCIÓN MÉDICA** 48

Dra. Dulce María Calvo

Uso racional de medicamentos	50
Metaanálisis	55
Evaluación de la seguridad. Estudios de caso control y cohorte	60
Buscando la evidencia para hacer un uso racional: principales fuentes de información sobre medicamentos. ¿Dónde y cómo gestionar la información que necesitamos?	71
Diferentes fuentes de información	72
¿Dónde y cómo buscar información?	83
Bibliografía	94

## CAPITULO V

### **AUTORÍA DE LA PRESCRIPCIÓN: ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. FÁRMACO VIGILANCIA. LOS COMITÉS FÁRMACO TERAPÉUTICOS COMO HERRAMIENTA PARA LOGRAR UN USO APROPIADO DE MEDICAMENTOS** 96

Msc. Cristina Lara B.

Farmacoepidemiología y uso apropiado de los medicamentos	99
Metodología para la realización de un EUM	100
Reacción adversa a antibióticos. Un problema de grandes magnitudes	107
Los Comités Fármacoterapéuticos como herramienta para lograr un uso apropiado de medicamentos	108
Bibliografía	111

## CAPITULO VI

### **ELEMENTOS ESENCIALES PARA UNA BUENA PRESCRIPCIÓN: EVALUANDO COSTOS, MIRANDO LOS MEDICAMENTOS DESDE UNA PERSPECTIVA ECONÓMICA. APLICACIÓN DE ESTUDIOS FÁRMACO-ECONÓMICOS** 112

Msc. Cristina Lara B.

La evaluación económica aplicada a los medicamentos. Características y metodología	115
Estudios farmacoeconómicos en la evaluación del uso de antibióticos	121
Bibliografía	123

## **CAPITULO VII**

### **RESISTENCIA BACTERIANA**

**124**

Dra. Lorena Abadía-Patiño, Dr. Armando Guevara.

¿Qué significa la resistencia bacteriana?	126
¿Cuáles son los mecanismos de desarrollo de la resistencia bacteriana?	126
¿Cuáles son los mecanismos bioquímicos y genéticos?	126
¿Cuáles son los patrones de sensibilidad local, regional?	131
El porqué de la vigilancia y control de la resistencia bacteriana en la comunidad	134
Guía de actividades	135
Bibliografía	136

## **CAPITULO VIII**

### **ESTRATEGIAS PARA LA CONTENCIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA**

**138**

Dra. Lorena Encalada T.

Recomendaciones de estrategias mundiales de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. 2001.	140
Bibliografía	147

## **CAPITULO IX**

### **ANTIBIÓTICOS Y COMUNIDAD. CONOCIENDO Y USANDO MEJOR**

**148**

Dr. Arturo Quizhpe Peralta, Dra. Lorena Encalada Torres, Md. Diana Andrade Rodas.

Lo que todos deberíamos saber sobre los antibióticos	150
Conceptos básicos	150
¿Cuáles son los mecanismos de acción de los antibióticos?	153
Uso y consumo de antibióticos: Principios y recomendaciones	153
Antibióticos, reacciones adversas y efectos secundarios	155
Consumo de antibióticos sin prescripción	157
Bibliografía	160





# Un mundo libre del miedo a las infecciones intratables

## Autores

### ReAct LATINOAMÉRICA

Dr. Arturo Quizhpe Peralta  
Dra. Lorena Encalada Torres  
Md. Adrián Marcelo Sacoto Molina  
Md. Diana Andrade Rodas  
Dra. Georgina Muñoz Ortiz

### DEPARTAMENTO DE FARMACOEPIDEMIOLÓGÍA DEL MINSAP CUBA (MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CUBA) DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Dra. Dulce María Calvo Barbado  
Msc. María Cristina Lara Bastanzuri

### INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN BIOMEDICINA Y CIENCIAS APLICADAS DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE, VENEZUELA

Dr. Armando José Guevara Patiño  
Dra. Lorena Abadía Patiño

### ReAct GLOBAL

Dra. Mary Murray (Australia)  
Lcdo. Satya Sivaraman (India)



FACULTAD DE  
CIENCIAS  
MEDICAS



AFEME  
ASOCIACIÓN DE FACULTADES ECUATORIANAS  
DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA SALUD