

Características del consumo de antibióticos y de la resistencia bacteriana en la ciudad de Santa Fe

Estimación del gasto en antibióticos en un servicio de salud

Por Ana María González



Bioquímica y farmacéutica, egresada de la Universidad Nacional de Rosario. Magister en Sistemas de Salud y Seguridad Social por el Instituto Universitario ISALUD. Docente de la Facultad de Bioquímica y

Ciencias Biológicas en la Universidad Nacional del Litoral y Directora del Dto. de Actualización Profesional del Colegio de Farmacéuticos de la Pcia de Santa Fe.

1. Introducción

El propósito de esta tesis fue ampliar el conocimiento acerca de la resistencia bacteriana, el consumo de antibióticos en la ciudad de Santa Fe y el gasto derivado de la resistencia, a fin de contribuir al uso racional y eficiente de estos medicamentos.

El descubrimiento y posterior aplicación de los distintos agentes antimicrobianos, fundamentalmente en los últimos 50 años, ha contribuido a controlar las enfermedades infecciosas y, por consiguiente, a reducir la mortalidad y morbilidad. Uno de los mayores inconvenientes que ocasiona su uso es, sin duda, la selección de cepas resistentes. Esto conlleva a que los tratamientos médicos a implementar sean cada vez más complejos, se necesiten nuevas drogas, aumenten los costos y exijan un monitoreo constante de la evolución de la prevalencia de la resistencia.

Una de las consecuencias del incremento de la resistencia bacteriana es el costo económico que conlleva. En este aspecto, el estudio se centró en el gasto en antibióticos y se aplicó al servicio de Neonatología de un Hospital seleccionado de la ciudad de Santa Fe, a fin de estimar el gasto derivado de los antibióticos aplicados al tratamiento de enfermedades infecciosas provocadas por bacterias resistentes.

Los resultados y conclusiones obtenidos en estudios de este tipo, constituyen un aporte para el establecimiento de políticas orientadas al uso racional de estos medicamentos.

2. Descripción del problema

Los antibióticos, considerados como una de las sustancias más valiosas que se hayan descubierto, están perdiendo eficacia por el aumento progresivo de la resistencia microbiana, lo que constituye un problema de primera línea para la salud pública global. Debido a sus beneficios terapéuticos y al impacto sanitario y económico que conlleva su empleo, se los considera como un grupo de fármacos de gran importancia.

El incremento de la resistencia a los antibióticos y la diseminación de

* La versión completa de este trabajo y sus referencias bibliográficas se encuentran disponibles para su consulta en nuestro Centro de Documentación.

las bacterias resistentes se ven favorecidos por las fuertes presiones selectivas derivadas de la utilización en forma excesiva e inapropiada de estas drogas en medicina humana y veterinaria y en las prácticas agrícolas, la plasticidad genética de los microorganismos y los deficientes hábitos higiénicos de amplios sectores de la población mundial.

Otro aspecto a considerar es la aparición de un número cada vez mayor de bacterias resistentes y de nuevos mecanismos de resistencia, que provocan una mayor morbilidad, prolongan las internaciones y ocasionan mayores costos directos (tratamientos) e indirectos (lucro cesante, incremento de la duración del tratamiento, mayores posibilidades de contagio y propagación). También ocasionan costos sociales, por cuanto individuos sanos que se contactan con individuos infectados con estas cepas resistentes pueden a su vez infectarse, existiendo la posibilidad de que se originen brotes, tal como se ha reportado con *Streptococcus pneumoniae* resistente a antibióticos beta lactámicos o *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina.

Los antibióticos constituyen, en general, el segundo gasto en farmacia (15-30% del presupuesto hospitalario) después de los insumos biomédicos y las soluciones parenterales y, si bien no son los medicamentos más costosos por su volumen de uso, su peso económico es muy importante. Equivalen al 15% del consumo de medicamentos de la práctica médica ambulatoria y del 23 al 37% de la prescripción en el hospital. Además, se observa con preocupación que el Estado, las compañías aseguradoras o fondos de salud y los particulares, enfrentan los precios cada vez más elevados que ostentan los nuevos antibióticos que se desarrollan para contener las infecciones ocasionadas por estos gérmenes multiresistentes.

Si bien los reportes efectuados por distintos autores han demostrado el incremento de la resistencia bacteriana y sus consecuencias en diferentes partes del mundo, en la ciudad de Santa Fe no se dispone de datos globales que permitan evaluar cuál es la situación real al respecto. En esta ciudad, con 369.587 habitantes en el año 2000, no existía una red de vigilancia global que permita rastrear el consumo de antibióticos y hacer visible los niveles de resistencia microbiana y su impacto económico. Las instituciones sanitarias oficiales santafesinas contaban con registros de los antibióticos adquiridos y los resultados de los estudios de sensibilidad de las bacterias a estas drogas. No obstante, únicamente dos laboratorios hospitalarios integraban redes nacionales de vigilancia de la resistencia bacteriana. Sólo algunos reportes daban cuenta puntualmente de algún aspecto del problema, como la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas en el Hospital de Niños de Santa Fe.

En este contexto, se plantea la pregunta de investigación que orientó esta tesis: ¿cuál fue, en el período analizado, la magnitud y las características del consumo de los antibióticos, los niveles de resistencia bacteriana, en la ciudad de Santa Fe, y el gasto en antibióticos ocasionado por la resistencia, focalizando en un servicio de salud?

3. Marco referencial

La implementación de una política de antibióticos ofrece una serie de ventajas tales como la adecuada indicación, el control de la resistencia y la correlación entre eficacia y gasto. Los organismos internacionales

como la Organización Panamericana de la Salud, la Alliance for the Prudent Use of Antibiotics, la Asociación Panamericana de Infectología, la Asociación Mexicana de Infectología y Microcardiología Clínica, recomiendan la promoción de acciones tales como la vigilancia y el monitoreo de la resistencia a los antibióticos, el uso racional de los mismos, la educación sanitaria de la población, los sistemas de educación continua de los profesionales involucrados en el manejo de este tipo de medicamentos, la emisión de regulaciones estrictas para la prescripción y dispensación de los mismos y la prohibición de su uso para promover el crecimiento de animales.

Dos de las primeras acciones para hacer frente al grave problema de la resistencia bacteriana son monitorear la frecuencia del uso de los antibióticos y conocer los perfiles de resistencia en el área geográfica de trabajo, sin extrapolar datos de otras regiones. Algunos hechos documentados en la bibliografía avalan la importancia de contar con esta información. Un ejemplo claro lo constituye el retraso en apreciar que *Shigella dysenteriae* tipo 1 era resistente a los antibióticos de uso común en Guatemala, lo que fue causa de una epidemia que se extendió luego a toda Centro América y originó 20.000 defunciones.

Además, algunos estudios indican que, si se reduce el uso de antibióticos, disminuye la resistencia y que la rotación de los mismos limita la selección de mutantes resistentes. Sin embargo, para establecer dicha estrategia es necesario conocer, en cada hospital en particular, los gérmenes prevalentes y sus niveles de resistencia.

En la mayor parte del mundo en desarrollo se desconocen los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas. Afortunadamente en nuestro país se dispone de datos sobre resistencia antimicrobiana para distintos años.

Otro factor a tener en cuenta es que cualquier emprendimiento, tendiente a contener este problema de salud pública, tendrá éxito si es multidisciplinario. Es común observar acciones individuales intentando abordar esta problemática desde un solo ángulo, habitualmente con escaso impacto, gran inversión de tiempo y esfuerzo.

En Argentina, se han aplicado medidas aisladas con el fin de mejorar el uso de los antibióticos, aunque con resultados mínimos en el control de la resistencia microbiana. A pesar de la experiencia local e internacional publicada por diversos grupos, con cálculos efectuados por expertos en costos hospitalarios, muchos administradores no propician el uso racional de los antibióticos aunque, dentro de los programas de calidad de atención médica, constituye una de las piezas que mayor impacto tiene en la economía de las instituciones.

En cuanto a la medición del impacto económico de la resistencia antimicrobiana, la misma es imprecisa e incompleta. No se han encontrado métodos para la medición directa ni variables apropiadas para este importante aspecto. Un estudio realizado en Argentina recientemente, da cuenta del potencial costo evitable si se implementan medidas de control adecuadas a nivel nacional.

La determinación del impacto económico de la resistencia a una droga determinada puede tener varias facetas. Se debe evaluar el costo incremental de tratar al paciente con agentes alternativos. A menudo, ello se realiza comparando los costos del cuidado de los pacientes infectados con microorganismos resistentes a un agente usado habitualmente (droga x), con los costos del cuidado de los pacientes con microorganismos

Anexo Abreviaturas

AMC	amoxicilina-acido clavulánico
AMK	amicacina
AMP	ampicilina
AMS	ampicilina-Sulbactam
AMX	amoxicilina
ATC	Anatomic Therapeutic Chemical
AZTR	azitromicina
CAZ	ceftazidima
CCFLOR	cefaclor
CEFUROX	cefuroxima
CFDR	cefadroxilo
CFX	cefalexina

CIP	ciprofloxacina
CLIN	clindamicina
CLTR	claritromicina
CRO	ceftriaxona
CTN	cefalotina
CTX	cefotaxima
DDD	Dosis Diaria Definida
DURG	Drug Utilization Research Group
ERI	eritromicina
GEN	gentamicina
IMI	imipenem
ITU	Infección del tracto urinario

LIN	lincomicina
METR	metronidazol
NCCLS	Nacional Committee of Clinical Laboratory Standards
NOR	norfloxacina
OXA	oxacilina
PEN	bencilpenicilina
ROX	roxitromicina
TEI	teicoplanina
TMS	trimetoprima-sulfametoxazol
VAN	vancomicina

mos sensibles a dicha droga. Un problema con este tipo de comparaciones es que no se dispone realmente de un grupo de referencia. Por ejemplo, se pueden comparar los costos del cuidado de los pacientes infectados con un microorganismo sensible tratado con la droga x, con respecto a los costos del cuidado de los pacientes infectados con un microorganismo resistente a dicha droga, quienes son tratados con una o más drogas alternativas (ej. y, z), según el criterio del médico tratante. Sin embargo, otros factores, tales como la función renal alterada o la imposibilidad del paciente para tomar la medicación por la vía correspondiente, pueden también haber conducido al tratamiento con una de estas drogas (y, z) en pacientes infectados con microorganismos susceptibles. Luego, los costos deben ser evaluados cuidadosamente para comparar estos dos grupos de pacientes, considerando que existen otros factores que afectan la terapia. Por todo ello y por otras razones, la medición del impacto económico de la resistencia es imprecisa e incompleta. No se han hallado métodos para la medición directa ni variables apropiadas y los estudios realizados han empleado principalmente las estrategias caso-control, que tienen limitaciones.

3.1. Definición de términos

Se consideró como *consumo de antibióticos* aquellos adquiridos para ser administrados por vía oral o inyectable, a pacientes hospitalizados o no, partiéndose del supuesto de que los antibióticos se adquirieron para ser consumidos y que las cantidades adquiridas fueron equivalentes a las consumidas.

Se consideró *resistencia bacteriana* a la falta de susceptibilidad *in vitro* de una bacteria a un antibiótico. El perfil de resistencia se obtuvo de los porcentajes de cepas de cada especie bacteriana resistentes a cada uno de los antibióticos considerados y se representó mediante gráficos de barra.

El *gasto ocasionado por la resistencia* correspondió al gasto adicional originado por el tratamiento de un episodio infeccioso provocado por una bacteria "resistente", con respecto al producido por una "sensible".

4. Metodología

El universo estuvo constituido por los habitantes de la ciudad de Santa Fe (años 1999 al 2001). Se trabajó con una muestra conformada por

los habitantes de la ciudad de Santa Fe que consumieron antibióticos dispensados en las farmacias comunitarias y en cinco instituciones hospitalarias del sector público (año 2000).

El análisis del consumo de antibióticos por parte de los pacientes hospitalizados se realizó a partir de los datos extraídos de los registros de las farmacias de cinco instituciones sanitarias pertenecientes al sector público provincial. Estas fueron identificadas con números, del 1 al 5. Las instituciones hospitalarias se seleccionaron teniendo en cuenta que entre las cinco, se logra una cobertura del 70% de la población hospitalizada de la ciudad de Santa Fe lo que, a juicio de las autoridades sanitarias de la provincia, constituye una buena muestra de lo que ocurre en la ciudad en relación con el aspecto analizado.

Tanto en el Hospital 1 como en el 2 y el 5, los esquemas de los tratamientos empíricos con antimicrobianos se encuentran protocolizados, existiendo un listado de antibióticos de uso restringido cuyo suministro, por parte de la farmacia del Hospital, se efectúa sólo bajo autorización escrita de algún profesional especialmente designado para tal fin. Para el resto de las instituciones no existe este tipo de restricción, por lo que cada profesional puede implementar el tratamiento antibiótico que considera más conveniente.

Los antibióticos trabajados fueron elegidos teniendo en cuenta que son de uso frecuente en el tratamiento de infecciones en el paciente ambulatorio y/o en el paciente internado.

4.1. Caso Testigo: Servicio de Neonatología del Hospital seleccionado.

Para la estimación del gasto en antibióticos ocasionado por la resistencia bacteriana, el estudio se llevó a cabo en el Servicio de Neonatología del Hospital 1. Este servicio fue seleccionado ya que cuenta con tratamientos protocolizados; además de una buena predisposición de su personal para brindar información. La población objetivo estuvo constituida por los niños internados en el Servicio de Neonatología del Hospital 1 entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2001, cuyos hemocultivos resultaron positivos, procediéndose a la identificación del agente etiológico y la prueba de susceptibilidad, *in vitro*, a los antibióticos. Como fuentes de datos se utilizaron:

- Los registros manuscritos de la Sección Microbiología del Hospital 1 correspondientes a los hemocultivos practicados a los pacientes internados en el Servicio de Neonatología, dentro del período mencionado.
- Los registros de ingreso al Servicio de Neonatología.
- Los registros de la farmacia del hospital a fin de extraer los datos de los precios pagados por los antibióticos en el año 2000.
- Entrevista al Médico Jefe del Servicio.

El gasto en antibióticos se estimó sobre el supuesto de que el esquema de tratamiento es igual para cada paciente que presentó un evento infeccioso (sepsis) provocado por la misma especie bacteriana con igual susceptibilidad. Para ello:

- Se calculó el peso promedio de los niños con sepsis, tomando una muestra al azar de 60 niños, utilizando los registros de ingreso al Servicio de Neonatología.
- Se determinó el gasto en antibióticos para tratar los episodios infecciosos, en base a los protocolos de tratamiento, teniendo en cuenta el agente causal de la infección y su susceptibilidad, así como el peso promedio y los días de vida del niño. La duración del tratamiento se consideró de 10 días.
- Se halló el gasto promedio ocasionado por los microorganismos sensibles y el correspondiente a los resistentes. Se compararon ambos grupos aplicando la prueba t de Student.
- Se hallaron los intervalos de confianza individuales (95%) de la variable gasto en cada uno de los grupos: sensibles y resistentes

5. Resultados

5.1. Consumo de antibióticos en las instituciones hospitalarias seleccionadas

Los antibióticos más consumidos en la ciudad de Santa Fe, considerando las ventas en farmacias comunitarias, fueron los beta lactámicos, con gran predominio de AMX sobre el resto, existiendo un uso moderado de ésta en combinación con inhibidores de beta lactamasa. Probablemente ello se deba a la baja toxicidad de este grupo, a su empleo en los problemas respiratorios y también al mal uso en los cuadros de etiología viral. Además se observa un consumo importante de macrólidos, especialmente los de última aparición en el mercado farmacéutico y de quinolonas fluoradas.

El grupo de los beta lactámicos también fue el más utilizado *en internación* siguiéndole el de los aminoglucósidos: GEN y AMK.

El análisis del consumo por hospital muestra diferentes perfiles entre ellos, sobre todo con respecto a *Hospital 3*, lo que pone de manifiesto la diversidad de criterios empleados en la prescripción de los antibióticos y la necesidad de implementar medidas tendientes a su utilización más racional. (Tabla 1).

- En el *Hospital 1*, AMP fue el antibiótico que registró mayor consumo, seguido por GEN, CTN, metronidazol (METR) y clindamicina (CLIN). Las indicaciones de estos dos últimos antibióticos se realizaron en los servicios de Oncología, Cirugía, Ginecología, Clínica Médica, Maternidad y la Unidad de Cuidados Intensivos. En esta institución se

Tabla 1

Consumo de antibióticos en cada una de las instituciones hospitalarias de la ciudad de Santa Fe. Año 2000.

Nombre genérico	Hospital 1	Hospital 2	Hospital 3	Hospital 4	Hospital 5
	DDD/100 camas-día	DDD/100 camas-día	DDD/100 camas-día	DDD/100 camas-día	DDD/100 camas-día
penicilina G	1,464	7,257	6,290	0,000	1,121
ampicilina iny.	15,977	10,243	4,602	1,778	3,402
Total penicilinas	17,441	17,500	10,892	1,778	4,523
cefalotina	5,964	11,477	6,292	0,301	4,526
cefotaxima	0,618	1,621	11,103	0,000	1,272
ceftazidima	1,305	0,717	1,250	0,000	0,234
ceftriaxona	2,644	2,629	1,287	0,163	0,000
Total cefalosporinas	10,531	16,444	19,932	0,464	6,022
gentamicina	12,438	11,784	9,444	1,035	4,285
amikacina	1,617	1,460	7,781	0,000	0,000
Total aminoglucósidos	14,055	14,244	17,225	1,035	4,285
ciprofloxacina iny.	2,171	3,372	2,538	0,000	0,000
vancomicina	0,821	1,168	0,081	0,000	0,000
imipenem	0,560	0,826	0,000	0,000	0,000
clindamicina	5,045	2,028	3,117	0,000	0,290
lincomicina	0,285	0,000	0,000	0,000	0,000
metronidazol iny.	5,251	4,796	0,427	0,000	1,085
TOTAL ANTIBIÓTICOS	56,160	59,378	54,212	3,277	16,215

Fuente: Registros de las farmacias de los hospitales 1, 2, 3, 4, y 5

atiende la mayoría de los pacientes oncológicos y oncohematológicos del sector público de la zona centro y norte de la provincia de Santa Fe y de Entre Ríos. Con respecto a los antibióticos beta lactámicos, se utilizaron más penicilinas que cefalosporinas. Comparando con el resto de las instituciones analizadas, en ésta se registró mayor consumo de AMP, GEN, METR y CLIN.

- Analizando el consumo en el *Hospital 2*, GEN fue el antibiótico más prescrito, aunque si se consideran las penicilinas AMP y penicilina G (PEN) juntas, GEN ocuparía el segundo lugar en el ranking de consumo. Le siguen en orden de frecuencia CTN, AMP, PEN y METR. Al igual que en el caso anterior se utilizaron más penicilinas que cefalosporinas. Comparada con las otras instituciones presentó los mayores niveles de consumo de PEN, CTN, CIP inyectable y vancomicina (VAN). El mayor consumo de CIP podría haber sido causa de la elevada resistencia observada en *E. coli*, tal como se describe más adelante.
- Los resultados hallados en el *Hospital 3* muestran un patrón de prescripción diferente al resto de las instituciones estudiadas, destacándose CTX, seguido por GEN, amikacina (AMK), CTN, PEN y AMP inyectable sobre el resto de los antibióticos analizados. Además, el consumo de aminoglucósidos (GEN + AMK) superó al de las penicilinas (AMP iny. + PEN) hecho que no se observa en ninguno de los otros hospitales incluidos en este estudio. Contrariamente a lo que ocurre en las instituciones 1 y 2 se verifica mayor uso de cefalosporinas que de penicilinas. Entre éstas se utilizó más PEN que AMP inyectable, a pesar de su espectro más reducido y de que los estafilococos presentan casi el 100% de resistencia a dicho antibiótico. Debido a la práctica habitual de aplicación, en esta institución, de esquemas empíricos en base a una cefalosporina de tercera generación (CTX) y AMK, los registros de consumo para ambas drogas superan los correspondientes al resto de los hospitales lo que pone en evidencia la falta de una política para el uso racional de los antibióticos.

- Ninguno de dos hospitales restantes, 4 y 5, superaron en consumo al resto de las instituciones estudiadas.

5.2. Resistencia bacteriana a los antibióticos:

Entre los objetivos más relevantes de la práctica médica, se encuentra la prevención y el control de las enfermedades infecciosas. Para implementar opciones terapéuticas adecuadas, se requiere conocer la prevalencia y los perfiles de susceptibilidad a los diferentes antimicrobianos de los agentes etiológicos que las producen. En el presente estudio, entre los resultados obtenidos para la ciudad de Santa Fe se destacan:

- Pacientes no hospitalizados:

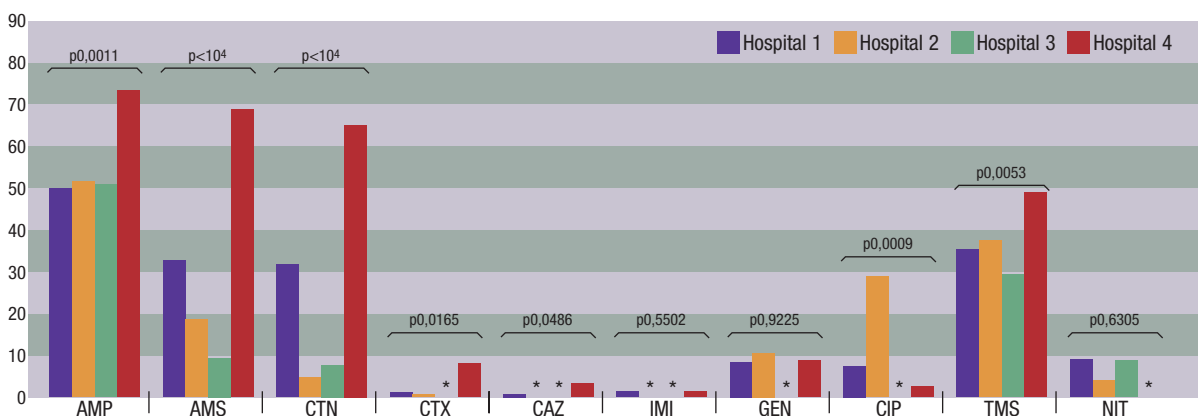
E. coli, el microorganismo más frecuentemente aislado, presentó niveles de resistencia menores del 10% para CIP, GEN, CTX, CAZ e IMI. Dentro de este grupo se encuentran antibióticos que no deberían utilizarse empíricamente en pacientes ambulatorios tales como las cefalosporinas de 3ª generación (CTX y CAZ) e imipenem ya que son útiles como reserva para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos multirresistentes y para los cuales las opciones terapéuticas son más restringidas. Sólo 1 cepa de las 229 estudiadas presentó resistencia a IMI, lo que podría ser atribuido a un error de técnica. Las resistencias detectadas para AMP, AMS, CTN y TMS fueron mayores al 20%, valores considerados elevados

Por su parte, *saprophyticus* mostró menos del 10% de resistencia para TMS y GEN, no habiéndose detectado resistencia para CIP, VAN, TEL, MINO y RIF. En cambio, el 100% resultó resistente a PEN, lo que pone de manifiesto la formación de penicilinasas en todas las cepas estudiadas.

- Pacientes hospitalizados:

Se detectó menos del 10% de resistencia en *E. coli* para AMK, CTX y CAZ.

Gráfico 1
Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe.
Pacientes no hospitalizados. Santa Fe. Año 2000.



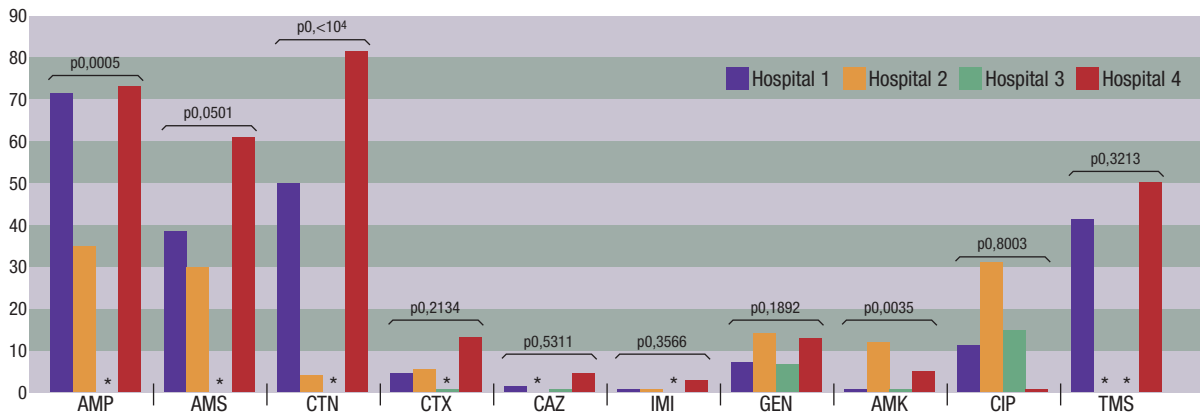
* Número de cepas totales menor de 10: no se informa el porcentaje de resistencia.

Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6.

Gráfico 2

Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe.

Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.



* Número de cepas totales menor de 10: no se informa porcentaje de resistencia.

Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6.

IMI fue el único antibiótico con menos del 10% de resistencia para todas las cepas de enterobacterias y de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de las orinas de estos pacientes; no obstante, debe destacarse para esta última bacteria que el 8,33% detectado implicó la presencia de una bacteria resistente sobre un total de 11 estudiadas, lo que representa un llamado de atención e impone continuar con la vigilancia epidemiológica emprendida. (Gráficos 1 y 2).

5.3. Estimación del gasto en antibióticos ocasionado por la resistencia bacteriana (caso testigo)

La consecuencia más crítica de la resistencia bacteriana a los antibióticos es el compromiso del éxito del tratamiento de las enfermedades infecciosas. Otro hecho preocupante es el costo que para la sociedad y el individuo ocasiona la resistencia a los antibióticos.

El Estado, la Seguridad Social, las compañías aseguradoras y los particulares tienen que enfrentar precios cada vez más altos por los nuevos antimicrobianos que se desarrollan para tratar las infecciones causadas por microorganismos resistentes.

La revisión de estudios de utilización de antibióticos, tanto en infecciones comunitarias como intrahospitalarias, demostró que la mortalidad y la posibilidad de hospitalización o prolongación de la misma fue, al menos, el doble para pacientes infectados con cepas resistentes cuando se efectuó la comparación con las cepas sensibles de las mismas bacterias.

El análisis farmacoeconómico de los antibióticos puede categorizarse en tres niveles.

- Nivel I: *Costo de adquisición de la droga*. El análisis se realiza por simple comparación de precios.
- Nivel II: *Costos del tratamiento*. Incluye costos de adquisición, prepa-

ración y administración del antibiótico. Excluye costos de internación.

- Nivel III: *Costos de la antibioticoterapia y de internación*. Idealmente se deberían considerar todos los recursos consumidos durante el período de estudio.

En el presente trabajo sólo se consideraron los costos de adquisición de los antibióticos correspondientes, habiéndose excluido otros costos, directos e indirectos, tales como los sueldos del personal (médico, enfermera, bioquímico, farmacéutico, mucama, personal administrativo, de lavadero, de mantenimiento), otros insumos (material descartable, equipos e instrumentales, otros medicamentos, alimentos, exámenes complementarios, productos de aseo) y gastos generales (teléfono, gas, electricidad, agua, combustible, papel y elementos de oficina, fletes y otros gastos de transportes, reparación de máquinas, equipos e instalaciones, hilados y productos textiles, etc).

El gasto en antibióticos para tratar los episodios infecciosos ocasionados por los microorganismos, se indica en la tabla 2. Los cálculos se realizaron teniendo en cuenta el peso promedio de los niños (1,925 Kg). Cabe aclarar que en base al análisis de los perfiles de resistencia, se supuso que las cepas de *Serratia* spp, *Enterobacter* spp y 9 de las cepas de *Klebsiella* provenían de la flora del Servicio de Neonatología (intrahospitalarias), mientras que las cepas de *E. coli* y el resto de *Klebsiella* habían sido adquiridas en la comunidad. Por ello, a los fines de la estimación del gasto y teniendo en cuenta la bibliografía aportada por el Jefe del Servicio de Neonatología, se consideró que los niños infectados con las bacterias mencionadas, de origen intrahospitalarias, fueron tratados con CTX y AMK. En cambio los niños infectados con *E. coli* y *K. pneumoniae*, provenientes de la comunidad, recibieron AMP y GEN.

En la tabla 3 se presentan resultados del análisis estadístico efectuado sobre el total de cepas sensibles y de las resistentes.

Tabla 2
Gasto en antibióticos aplicados a los niños con sepsis para cada uno de los microorganismos aislados según su susceptibilidad (sensible o resistente)
 Servicio de Neonatología, Hospital 1. Años 1999 al 2001

Microorganismo	Cepas sensibles		Cepas Resistentes	
	Gasto/tratamiento (pesos)	Gasto Total (pesos)	Gasto/tratamiento (pesos)	Gasto Total (pesos)
Staphylococcus spp	0,70 ⁽¹⁾	15,4	9 ⁽²⁾	1152
Serratia spp	3,29 ⁽³⁾	16,44	78,8 ⁽⁵⁾	157,6
Enterobacter spp	3,29 ⁽³⁾	3,29	78,8 ⁽⁵⁾	472,8
Klebsiella spp	1,71 ⁽⁴⁾ /3,29 ⁽³⁾	41,71	78,8 ⁽⁵⁾	1812,4
Escherichia coli	1,71 ⁽⁴⁾	6,85	78,8 ⁽⁵⁾	78,8
Acinetobacter spp	7,65 ⁽⁶⁾	15,3	78,8 ⁽⁵⁾	236,4
Pseudomonas spp	7,65 ⁽⁶⁾	76,5	78,8 ⁽⁵⁾	315,2
Stenotrophomonas maltophilia	0	0,00	1,16 ⁽⁷⁾	1,16
TOTAL		175,49		4226,36

(1) Tratamiento con cefalotina (10 días), (2) con vancomicina (14 días) y amikacina (5 días), (3) con cefotaxima y amikacina (10 días), (4) con ampicilina y gentamicina (10 días), (5) con imipenem (10 días), (6) con ceftazidima y amikacina (10 días), (7) trimetoprima-sulfametoxazol y amikacina (10 días)

Fuente: Elaboración propia en base a los protocolos del Servicio de Neonatología del Hospital 1.

La diferencia entre el gasto promedio en antibióticos para tratar las sepsis ocasionadas por los microorganismos sensibles y el correspondiente a los resistentes, resultó altamente significativa ($P < 10^{-3}$).

El intervalo del 95% de confianza para el gasto medio ponderado en el grupo de los microorganismos sensibles fue de 2,24 - 3,56 y para el grupo de resistentes de 20,78 - 29,83.

Teniendo en cuenta los valores medios hallados (Tabla 3) y calculando la diferencia entre ellos, surge que se habrían gastado en promedio 22,40 pesos más en antibióticos para tratar una sepsis neonatal por un microorganismo resistente que por uno sensible. Es importante tener en cuenta que esta evaluación se focalizó en un caso testigo, el Servicio de Neonatología del Hospital 1, y por lo tanto los resultados y conclusiones obtenidos sólo se deben considerar válidos para este caso.

A la hora de calcular los costos de la resistencia, otros autores han demostrado una significativa prolongación de la estancias hospitalarias asociadas con infecciones debidas a *S. aureus* resistentes a meticilina, *K. pneumoniae* productoras de beta lactamasas de espectro extendido y *Acinetobacter baumannii* o *P. aeruginosa* resistentes a carbapenem.

Por su parte, Abramson y colaboradores informaron un costo medio total atribuible a sepsis por *S. aureus* meticilino sensible de \$9,661 versus \$27,083 para la correspondiente a *S. aureus* meticilino resistente, y una prolongación de la internación en 8 días en el caso de la bacteria resistente. Otros autores han reportado que, además, *S. aureus* meticilino resistente ha causado más muertes (21% versus 8%).

En algunos trabajos en los que también se analizó el impacto económico de este problema, se concluye que la emergencia de la resistencia a los antibióticos provoca severas pérdidas por lo que los esfuerzos deberían dirigirse a su detección temprana y prevención.

6. Conclusiones:

En la ciudad de Santa Fe existen proporciones preocupantes de resistencia bacteriana, comparables en muchos casos a los valores hallados a nivel nacional. *Escherichia coli*, microorganismo más frecuentemente aislado de los urocultivos, presentó en los *pacientes no hospitalizados* niveles de resistencia elevados para ampicilina (58%), ampicilina-sulbactama (28%), cefalotina (24%) y trimetoprima-sulfametoxazol (38%). El 100% de la cepas de *Staphylococcus saprophyticus* analizadas resultó resistente a la penicilina. Las cepas de enterobacterias aisladas de las muestras de los *pacientes hospitalizados* presentaron mayores valores de resistencia para todos los antibióticos que las cepas provenientes de los pacientes no hospitalizados. Imipenem fue el único antibiótico con menos del 10% de resistencia para todas las cepas de las enterobacterias y de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de las orinas de estos pacientes.

El grupo de antibióticos más consumido fue el de los beta lactámicos.

Tabla 3
Estadísticos descriptivos correspondientes a los gastos totales en antibióticos (grupo: sensibles y resistentes) aplicados a los niños con sepsis.
 Servicio de Neonatología, Hospital 1
 Años 1999 al 2001.

Microorganismos susceptibilidad	N	Media	Desviación estándar
Sensibles	61	2,90	2,57
Resistentes	167	25,30	29,62

No obstante, los macrólidos de última aparición en el mercado y las fluoroquinolonas también ocuparon un lugar destacado en el ranking de consumo de los pacientes ambulatorios, a través de las farmacias comunitarias.

Las instituciones sanitarias incluidas en este estudio presentaron patrones de prescripción muy diferentes, verificándose un uso excesivo e inapropiado en algunas de ellas, lo que pone de manifiesto la ausencia u omisión de la aplicación de protocolos terapéuticos y de listas de antibióticos de uso restringido.

Se verificó la existencia de una correlación positiva significativa entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana, hecho demostrado tanto para las bacterias más frecuentemente aisladas de los urocultivos como para las que presentaron menores valores de susceptibilidad.

Existió un gasto significativamente mayor en antibióticos para tratar la sepsis neonatal ocasionada por bacterias resistentes excediendo, en promedio, 22 veces el correspondiente a las bacterias sensibles.

Los hallazgos descritos en este trabajo contribuyen a mostrar la magnitud del problema del uso, la resistencia bacteriana y el gasto en antibióticos ocasionado por ésta en la ciudad de Santa Fe.

Un grupo de los antibióticos evaluados en el presente estudio tiene indicación prioritaria en pacientes ambulatorios y otro en pacientes hospitalizados. Resulta imprescindible racionalizar los tratamientos en cada uno de estos contextos para disminuir la emergencia y diseminación de organismos resistentes tanto en la comunidad como en el ambiente hospitalario.

Los resultados obtenidos evidencian la necesidad de incluir a los laboratorios dedicados a procesar muestras microbiológicas en una red de vigilancia sistemática de la resistencia con la coordinación de un laboratorio de referencia que, a su vez, implemente el control de calidad externo.

Se destaca la conveniencia e importancia de la difusión, entre los integrantes del equipo de salud, de los perfiles de resistencia locales, a fin de que se facilite la implementación, adecuada y racional, de esquemas de tratamientos empíricos.

La continuación de este trabajo permitiría profundizar en el conocimiento de algunos aspectos relacionados con la cultura del uso de los antibióticos; así como llevar a cabo estudios cuali y cuantitativos sobre su consumo, relacionados con su indicación-prescripción en infecciones del tracto respiratorio superior, en guardias de emergencia y consultas externas en instituciones públicas y privadas e incidencia de la automedicación.

Es necesario dirigir los esfuerzos a fin de poner en marcha acciones educativas dirigidas a la población y a los profesionales de la Salud a través de:

Campañas destinadas a la población para modificar conductas de automedicación.

Incorporación en la currícula de la escuela primaria y secundaria de aspectos relacionados con el buen uso de los medicamentos, mejo-

ramiento de la orientación y formación básica del estudiante de las disciplinas afines a la salud humana y/o animal, a fin de que pueda discernir las condiciones en que corresponde emplear un antibiótico, conozca los riesgos de su mala utilización y los costos que originan las cepas resistentes, programas de actualización permanente para el equipo de Salud, plena vigencia de los comités de control de infecciones en las instituciones de Salud, exigencia a la industria farmacéutica para que lleve adelante una promoción responsable de los medicamentos.

Finalmente, la ampliación del presente trabajo a nivel regional y nacional podrá constituir un valioso aporte para establecer nuevas comparaciones y buscar, en conjunto, una estrategia común como país.

Bibliografía

- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. "La OMS pide acción sobre la difusión de enfermedades farmacorresistentes". Boletín de Medicamentos Esenciales. (20), 1995.
- CONSEJO DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS DE ESPAÑA. "Declaración de la Agrupación Farmacéutica Europea (PGEU). Control de los antibióticos". Farmacéuticos (237), 2000.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. "La OMS reclama una respuesta global para hacer frente al problema de las resistencias antimicrobianas". Bulletin of the World Health Organization (80): 126-33, 2002.
- KUMAR A. "Microbial resistance to drugs – a universal problem in urgent need of a comprehensive approach". Natl Med J India 10 (5): 221-4, 1997.
- RODRIGUEZ C, CAMPOAMOR F, ZAFORTEZA M, VERDEJO A, MERO V, MARTÍN MV y col. "Política de antibióticos en atención primaria. La experiencia práctica en un área sanitaria". Aten Primaria 21 (5): 315-20, 1998.
- JASOVICH A, PRIETO S, CURCIO D, BELLONI C. "Dilema en el uso de los antibióticos: consumo, costo y calidad." Salud para todos 9(92): 16-7, 2001.
- ISTÚRIZ ARREAZA R, GUZMÁN BLANCO M. "El costo a la sociedad y al individuo de la resistencia bacteriana a los antibióticos". Rev Panm Infectol 3(1):60-2, 1999.
- APUA, OPS, API, AMIMC. "Declaración de Guadalajara para Combatir la Resistencia a los Antimicrobianos en América Latina". En: Xº Congreso Panamericano de Infectología, 2001.
- SALVATIERRA – GONZÁLEZ R, GUZMÁN – BLANCO, M. "Conferencia Panamericana de Resistencia Antimicrobiana en las Américas". Rev Panm Infectol Supl 1: 1-5, 1999.
- BANTAR C, FAMIGLIETTI A, GOLDBERG M. "Three – Year Surveillance Study of Nosocomial Bacterial Resistance in Argentina". International Journal of Infectious Diseases 4(2): 85-90, 2000.
- ROSSI A, GALAS M, TOKUMOTO M, GUELFAND L. "Red Nacional de Laboratorios WHONET – Argentina. 2000. Red de Laboratorios para la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Programa WHONET – Argentina". En Resultados de cinco años de funcionamiento. Resistencia Antimicrobiana en la Américas. Magnitud del problema y su contención. Salvatierra R, Benguigui Y. Ed. OPS, 2000
- MAYORAL C, ROSSI A, REGUEIRA M Y COL. "Resistencia antimicrobiana y distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas en el Hospital de Niños de Santa Fe". Infect & Microbiol Clin 12 (4): 104-9, 2000.
- MONROE S, POLK R. "Antimicrobial use and bacterial resistance". Curr Opin Microbiol (5):496-501, 2000.