

INSTITUTO
UNIVERSITARIO
ISALUD

Maestría en Sistemas de Salud y Seguridad Social

**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**

(1999-2001)

Alumno: Bioq. Farm. Ana María González
Directora: Dra. Cristina Lurá de Calafell
Promoción: 2000-2001

Buenos Aires
(Mayo de 2004)

AGRADECIMIENTOS

Cuando uno se propone alcanzar una meta tal como llevar a cabo una tesis, muchas son las personas que intervienen con su enseñanza, información, experiencia, apoyo, consejo. A todas ellas quiero brindarles mi más reconocido agradecimiento, especialmente a:

La Dra. María Cristina Lurá de Calafell, por su excelente dirección, aliento constante y, sobre todo, por su amistad.

Los Farmacéuticos Mercedes Cardoso, Raquel Lager, Dina Perez Berthauld, Elvia Gomez, Myrian Fauda, Luciana Pesquedua, Horacio Eberhard, las Bioquímicas Emilce Mendez, Marina Rico, Andrea Nepote, Marta Defendi, Fernanda Argañarás, Liliana Roldán, Dra. Clara Mayoral y el médico Fernando Redondo, sin cuya colaboración no hubiera sido posible este trabajo.

Las Licenciadas Elena Carrera y Estela Vaira que colaboraron, desde la elaboración del proyecto de tesis, en el análisis estadístico.

El personal del Servicio de Neonatología del Hospital 1 por su buena disposición y apoyo brindado en la tarea.

La Farmacéutica Isabel Basurto, quien me facilitó bibliografía de gran valor para este trabajo.

La Dra. Valeria Iácona, integrantes de la Cátedra de Microbiología General y compañeros del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe, 1^a C., por apoyarme en esta empresa.

La Lic. María Rosa Lopez Fasciano de la Dirección General de Estadística de la Provincia de Santa Fe quien me proporcionó información valiosa.

Y a.... mi familia, por su comprensión y apoyo.

Sólo un exceso es recomendable en el mundo: el exceso de gratitud.

Jean de la Bruyère

Indice de contenidos

	Pág.
RESUMEN	6
PALABRAS- CLAVE	8
SUMMARY	9
ABREVIATURAS	11
INTRODUCCION	12
Presentación	13
Descripción del Problema	14
Contexto	15
Utilidad, Relevancia y Justificación del estudio	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
Formulación del Problema de la Tesis	18
Objetivos: General y Específicos	19
MARCO TEORICO	20
Marco Referencial	21
Marco teórico	23
Consumo de medicamentos	23
Estudios de utilización de medicamentos orientados a poblaciones	23
Estudios de utilización de medicamentos orientados a pacientes	28
Resistencia a los antibióticos	29
Vigilancia de la resistencia antimicrobiana	32
Costos económicos de la resistencia	33

	Pág.
Definiciones a los efectos de este estudio	35
METODOLOGIA	36
Tipo de Investigación realizada	37
1- Consumo de Antibióticos	37
1-1 Universo/población	37
1-2 Variables	37
1-3 Recolección de datos	38
2- Resistencia Bacteriana a los Antibióticos	44
2-1 Universo/población	44
2-2 Variables	46
2-3 Recolección de datos	47
3- Relación entre las variables Consumo y Resistencia	48
4- Estimación del Gasto en Antibióticos ocasionado por la Resistencia. Un caso testigo: El servicio de Neonatología del Hospital 1	49
4-1 Universo/población	49
4-2 Variables	50
4-3 Recolección de datos	50
Aspectos Eticos	53
ANALISIS DE LOS DATOS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS	54
Consumo de Antibióticos	55
Consumo de antibióticos dispensados en las farmacias comunitarias de la ciudad de Santa Fe	56
Comparación de los resultados hallados en la ciudad de Santa Fe con Argentina y países limítrofes	59
Consumo de antibióticos inyectables dispensados en cinco instituciones sanitarias de la ciudad de Santa Fe	61
A modo de síntesis	66

	Pág.
Resistencia Bacteriana a los Antibióticos	67
A modo de síntesis	92
Relación entre las variables Consumo y Resistencia	93
Estimación del Gasto en Antibióticos ocasionado por la Resistencia. Un caso testigo: El servicio de Neonatología del Hospital 1	96
CONCLUSIONES	102
REFLEXIONES FINALES	105
BIBLIOGRAFIA	108
ANEXO	122

Resumen

Uno de los problemas más importantes que afecta la salud pública de la mayoría de los países del mundo, es la creciente resistencia bacteriana. El incremento en la utilización de los antibióticos, su mal uso y otros factores relacionados han dado lugar, en las últimas décadas, a la emergencia de cepas resistentes.

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

El propósito de este trabajo 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 consumo de antibióticos en pacientes ambulatorios, expresado en Dosis Diaria Definida (DDD) cada 1000 habitantes/día, se determinó utilizando los datos de ventas a las farmacias comunitarias. La información referida a consumo de antibióticos en pacientes hospitalizados expresada como DDD/100 camas-día, los datos acerca de la resistencia y el gasto en antibióticos, se obtuvo a partir de los registros de las instituciones sanitarias más relevantes de la ciudad. La información procesada permitió establecer comparaciones entre los valores obtenidos y datos regionales, nacionales y de países limítrofes.

Amoxicilina fue el antibiótico más consumido en la ciudad de Santa Fe por parte de los **pacientes ambulatorios**, alcanzando valores superiores a los reportados para Argentina. También, existió un consumo importante de macrólidos y quinolonas de última aparición en el mercado farmacéutico. **En internación**, el grupo de los beta lactámicos representado por penicilina G, ampicilina, cefalotina, cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona, fue el más prescripto, siguiéndole en orden de importancia los aminoglucósidos: gentamicina y amikacina. Se observaron, además, patrones de prescripción muy diferentes en las distintas instituciones sanitarias incluidas en este estudio.

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 las cepas de *Staphylococcus saprophyticus* analizadas resultó resistente a penicilina.

Las cepas de *E. coli* 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. Situación similar ocurrió con *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. 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.

Se verificó una correlación significativa positiva 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 una susceptibilidad menor.

El gasto en antibióticos para tratar la sepsis neonatal (caso testigo) ocasionada por bacterias resistentes fue, en promedio, 22 veces mayor que el correspondiente a las bacterias sensibles.

Se concluye que existen en la ciudad de Santa Fe niveles preocupantes de resistencia bacteriana y consumo excesivo e inapropiado de antibióticos. En el caso testigo estudiado existió un gasto elevado en antibióticos derivado de la susceptibilidad disminuida de las bacterias.

Se destaca la necesidad de implementar medidas tendientes a racionalizar el uso de los antibióticos y establecer una vigilancia más estricta de la resistencia.

Palabras-Clave

antibióticos – resistencia bacteriana – consumo de antibióticos – estudio de utilización de antibióticos – gasto en antibióticos – política de antibióticos

Summary

One of the most worrisome problems affecting public health in most countries of the world is the increase of bacterial resistance. In the last decades, the increasing use and misuse of antibiotics and other related factors have led to the appearance of resistant strains.

The most critical consequence of bacterial resistance is the commitment for the treatment of infectious diseases to be successful. Other worrisome fact is the further cost not only to society in general but also to the individual.

The aim of this study is to deepen the knowledge in bacterial resistance, antibiotic consumption in the City of Santa Fe and the expenditure involved in order to contribute to the best and most efficient use of these drugs.

Antibiotic consumption in outpatients, as expressed in Definite Daily Doses (DDD) every 1000 inhabitants/day, was assessed by data from sales to Community Pharmacies. Data related to antibiotic consumption in hospitalized patients (inpatients) expressed as DDD/100 beds/day and the information about the resistance and expenditure of antibiotics were provided by the most relevant Health Care Centers in Santa Fe. By using processed information, comparisons were made between regional and national data and information coming from nearby countries.

The antibiotic most widely used by outpatients in the City of Santa Fe was amoxicillin, whose values resulted higher than those reported for Argentina. A high consumption of macrolides and quinolones, which appeared recently in the pharmaceutical market, was also observed. In nosocomial patients, the beta lactamic group represented by penicillin G, ampicillin, cephalotin, cefotaxime, ceftazidime and ceftriaxone was mostly prescribed, followed in importance by aminoglycosydes such as gentamicine and amikacine. Very different prescription patterns were observed in the different Health Care Centres involved in the present study.

Esterichia coli, which is the most frequently isolated microorganism from urine cultures, showed high resistance levels to ampicillin (58%), ampicillin sulbactam (28 %), cephalotin (24 %) and trimethoprim/sulfamethoxazole (38 %) in outpatients. The 100 % of the *Staphylococcus saprophyticus* strains analyzed proved resistant to penicillin.

E. Coli strains isolated from samples of inpatients showed higher resistance values to all antibiotics than strains from non hospitalized patients (outpatients). A similar situation was observed for *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*. Imipenem was the only antibiotic with less than 10 % resistance to all the enterobacterial and *Pseudonomas aeruginosa* strains isolated from the patients' urine.

A positive significant correlation between antibiotic consumption and bacterial resistance was proved not only for bacteria most frequently isolated from urine cultures but also for those which showed a lower susceptibility.

The average expenditure in antibiotics for the treatment of bloodstream infection in newborns (a case studied) caused by resistant bacteria was 22-fold higher than the cost estimated for sensitive bacteria.

The City of Santa Fe shows worrisome levels of bacterial resistance and an excessive and inadequate antibiotic consumption. A case studied proved high therapy expenditure with antibiotics derived from the decreased susceptibility of bacteria.

This study emphasizes the need to carry out the necessary measures to rationalize antibiotic use and conduct a stricter surveillance of the resistance.

Key words

antibiotics - bacterial resistance - antibiotics consumption - antibiotics utilization study - expenditure in antibiotics – antibiotics policy

Abreviaturas

AMC	amoxicilina-acido clavulánico	DDD	Dosis Diaria Definida
AMK	amicacina	DURG	Drug Utilization Research Group
AMP	ampicilina	ERI	eritromicina
AMS	ampicilina-Sulbactam	GEN	gentamicina
AMX	amoxicilina	IMI	imipenem
ATC	Anatomic Therapeutic Chemical	ITU	Infección del tracto urinario
AZTR	azitromicina	LIN	lincomicina
CAZ	ceftazidima	METR	metronidazol
CCLOR	cefaclor	NCCLS	Nacional Comitee of Clinical Laboratory Standars
CEFUROX	cefuroxima	NOR	norfloxacin
CFDR	cefadroxilo	OXA	oxacilina
CFX	cefalexina	PEN	bencilpenicilina
CIP	ciprofloxacina	ROX	roxitromicina
CLIN	clindamicina	TEI	teicoplanina
CLTR	claritromicina	TMS	trimetoprima-sulfametoxazol
CRO	ceftriaxona	VAN	vancomicina
CTN	cefalotina		
CTX	cefotaxima		

INTRODUCCION

Presentación

- Consumo de antibióticos
- Resistencia bacteriana a los antibióticos
- Gasto en antibióticos ocasionado por la resistencia bacteriana en un servicio de salud.

Descripción del Problema

Contexto

Utilidad, relevancia y justificación

La idea que no trata de convertirse en palabras es una mala idea; la palabra que no trata de convertirse en acción es, a su vez, una mala palabra.

Gilbert Keith Chesterton

Introducción

Presentación

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 exige un monitoreo constante de la evolución de la prevalencia de la resistencia.

Mediante este estudio se pretendió ampliar el conocimiento sobre la situación de la ciudad de Santa Fe en relación con este grave problema de salud pública.

El trabajo de investigación propuesto, se centró en los siguientes aspectos:

- **Consumo de antibióticos**

Se determinó la magnitud del consumo de los antibióticos, teniendo en cuenta que su utilización en forma excesiva e inapropiada, favorece el desarrollo de la resistencia bacteriana.

- **Resistencia bacteriana a los antibióticos**

Se elaboraron los perfiles de resistencia de distintas especies bacterianas utilizando los datos aportados por cuatro instituciones sanitarias del sector público de la ciudad de Santa Fe y se compararon con registros nacionales.

El conocimiento de los niveles de la resistencia bacteriana a los antibióticos es fundamental para poder adoptar medidas tendientes a contener este problema.

Se analizó, también, la relación entre el consumo de los antibióticos y los niveles de resistencia antimicrobiana hallados.

- **Gasto en antibióticos ocasionado por la resistencia bacteriana en un servicio de salud**

Una de las consecuencias del incremento de la resistencia bacteriana es el costo económico que conlleva.

En este aspecto, el estudio se centralizó en el gasto en antibióticos y se aplicó a un caso testigo: El servicio de Neonatología del Hospital identificado como 1, a modo de ejercicio intelectual.

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.

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.^{1, 2, 3, 4}

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.⁵

El incremento de la resistencia a los antibióticos y la diseminación de 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.⁶

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).^{3, 7} También, ocasionan costos sociales, por cuanto individuos sanos que contactan con los 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.^{7, 8, 9}

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 23 al 37% de la prescripción en el hospital.⁹ Además, se observa con preocupación que el Estado, las compañías aseguradoras o fondos de salud y/o 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 multirresistentes.¹⁰

Contexto

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.

Con el fin de realizar una primera aproximación al conocimiento de dicho problema, en este trabajo se realizó una serie de estudios acerca del consumo de antibióticos, los niveles de resistencia bacteriana y el gasto en antibióticos derivado de la resistencia, en la ciudad de Santa Fe, durante los años 1999 al 2001.

Utilidad, relevancia y justificación

Este trabajo se encuadró en las recomendaciones de organismos internacionales tales como, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Alianza para el Prudente Uso de los Antibióticos (APUA)^{3, 11}. La Conferencia Panamericana de Resistencia Antimicrobiana en las Américas, organizada por la Organización Panamericana de la Salud y la Asociación Panamericana de Infectología y realizada en Venezuela en 1998, en respuesta a la amenaza para la salud pública que plantea la mayor resistencia a los antimicrobianos, realizó una serie de recomendaciones, entre ellas, llevar a cabo estudios para tener mayor información sobre el empleo de antibióticos a través de investigaciones cuanti y cualitativas, los hábitos de su consumo y los factores determinantes de los mismos e identificar los perfiles inusuales de resistencia en América Latina.¹²

Con el presente estudio se pretendió ampliar el conocimiento, en la ciudad de Santa Fe, acerca de las características del consumo de los antibióticos, los niveles de resistencia bacteriana y el gasto que ocasiona en esos medicamentos, calculado este último para un servicio de salud. Se procuró extraer conclusiones que contribuyan al diseño de políticas dirigidas a la promoción del uso racional de estos medicamentos, la contención de la resistencia bacteriana y la utilización más eficiente de los recursos. Todo esto redundará en beneficio de la salud de la población y del Sistema de Salud, en general.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Formulación del problema de la tesis

Objetivos

Objetivo General

Objetivos Específicos

El esqueleto de la ciencia son los hechos, pero los músculos y los nervios son el significado que se les confiere, y el alma de la ciencia son las ideas.

Ruy Perez Tamayo

Planteamiento del problema

Formulación del problema de la tesis

En Santa Fe, ciudad con 369587¹³ habitantes en el año 2.000, 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, sólo dos laboratorios hospitalarios integraban redes nacionales de vigilancia de la resistencia bacteriana. Uno de ellos informaba sus resultados al programa S.I.R.¹⁴ y el otro, al programa internacional WHONET¹⁵, sin realizarse estudios de correlación entre los datos de las distintas instituciones. 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.¹⁶

La pregunta es ¿cuál fue 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?

Objetivos

Objetivo General

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.

Objetivos Específicos

1- Analizar las características del consumo estimado de antibióticos por parte de la población de la ciudad de Santa Fe, durante el período 1999 al 2001.

2- Elaborar los perfiles de resistencia de las bacterias aisladas de pacientes ambulatorios e internados, atendidos en instituciones sanitarias pertenecientes al sector público de la ciudad de Santa Fe y compararlos entre sí.

3- Comparar los perfiles de resistencia del total obtenido de las instituciones estudiadas con los datos nacionales.

4- Determinar si existe relación entre las características del consumo de antibióticos y los perfiles de resistencia bacteriana hallados.

5- Estimar el gasto derivado de los antibióticos aplicados al tratamiento de enfermedades infecciosas provocadas por bacterias resistentes, focalizando el estudio en el Servicio de Neonatología del Hospital 1 de la ciudad de Santa Fe.

Marco Teórico

Marco referencial

Marco teórico

CONSUMO DE MEDICAMENTOS

RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS

COSTOS ECONOMICOS DE LA RESISTENCIA

Prefiero que mi mente se abra movida por la curiosidad a que se cierre movida por la convicción.

G. Spence

Marco Teórico

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.¹⁷ Los organismos internacionales OPS, APUA, API, AMIMC 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.^{3, 11, 12, 18}

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.¹⁰

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.^{19, 20, 21}

En la mayor parte del mundo en desarrollo, se desconocen los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas.²² Afortunadamente en nuestro país se dispone de datos sobre resistencia antimicrobiana para distintos años.²³

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.^{24, 25}

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.²⁴ 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.²¹

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.²⁶

Un estudio realizado en Argentina recientemente, da cuenta del potencial costo evitable si se implementan medidas de control adecuadas a nivel nacional.²⁷

Marco teórico

CONSUMO DE MEDICAMENTOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la necesidad de establecer una política nacional de medicamentos y la importancia de una estrategia asociada de investigación que incluya estudios de utilización de medicamentos.²⁸

Estos estudios han tomado distintos caminos en Europa y en los Estados Unidos de América, habiéndose implementado:

- Estudios orientados a poblaciones y/o
- Estudios orientados a los pacientes

Cada uno de ellos tiene sus ventajas y desventajas, se pueden utilizar para propósitos diferentes, o pueden ser complementarios, ya que la aplicación de uno puede validar al otro y ayudar en su interpretación.²⁹

Estudios de utilización de medicamentos orientados a poblaciones

Actualmente estos estudios son herramientas muy valiosas para todos aquellos que están implicados en el desarrollo de políticas de medicamentos y planes de salud, y en las respectivas tomas de decisiones.²⁹

En 1966 y 1967 Engel y Siderius realizaron el primer estudio comparativo internacional de utilización de medicamentos.³⁰

En 1969 se realizó, en Oslo, un Simposio de la Organización Mundial de la Salud (OMS/Europa) sobre utilización de medicamentos y en los años setenta, se estableció el Grupo de Investigación de la Utilización de Medicamentos de la OMS (DURG) y desde entonces, se ha recogido una amplia experiencia sobre este tema.^{28, 31}

Varios grupos de investigadores noruegos y suecos, así como el intercambio de experiencias en el DURG, permitieron desarrollar una metodología común basada en una misma clasificación de los medicamentos y en el reconocimiento de las diferentes técnicas disponibles para cuantificar y para cualificar el consumo.³²

Clasificación de los medicamentos

El establecimiento de un sistema de clasificación aceptado internacionalmente es esencial no sólo para comparar el consumo de un país a otro, sino también para recabar información sistemática y el seguimiento del patrón nacional de consumo, para el análisis de sus cambios a lo largo del tiempo en un país determinado y para ejercer Farmacovigilancia.³³

La OMS ha recomendado para los estudios de utilización de medicamentos, la clasificación Anátomo-Terapéutico-Química (ATC).²⁹

En esta clasificación las especialidades farmacéuticas se distribuyen en grupos, designados por una letra, según el sistema u órgano sobre el que ejercen su acción principal. Cada uno de estos grupos está dividido en un número variable de subgrupos, indicados con dos dígitos numéricos (01, 02, 03, etc.). A su vez, cada subgrupo está subdividido en otros subgrupos, en un tercer nivel de división, que corresponde a subgrupos terapéuticos. Un cuarto nivel corresponde al subgrupo químico-terapéutico y un quinto nivel designa cada principio activo en particular.³²

Inicialmente cada principio activo tenía un solo código ATC, pero actualmente se acepta más de un código para un mismo principio activo, si éste se emplea en indicaciones o en formas farmacéuticas diferentes.³²

Métodos de cuantificación

La cuantificación del consumo de medicamentos puede abordarse desde distintos enfoques, que dependen fundamentalmente de las aplicaciones del análisis que se realiza.³²

El consumo de medicamentos se puede expresar en términos de **gasto** o bien en **número de envases**. Estos parámetros son útiles para algunas aplicaciones, sobre todo administrativas y de política sanitaria. Sin embargo, para efectuar estudios epidemiológicos sobre este aspecto, es necesario utilizar una unidad de medida que permita realizar comparaciones del consumo dentro de un mismo país a lo largo del tiempo sin influencias que distorsionen los resultados, tal como ocurre con los cambios de precio o las modificaciones de las presentaciones (unidades por envase) de los medicamentos. Lo mismo ocurre cuando se realizan comparaciones internacionales o interregionales.³²

Los datos sobre el gasto farmacéutico son útiles para conocer la incidencia económica del consumo global de medicamentos, o de ciertos grupos en particular; asimismo, permiten poner de relieve las amplias diferencias internacionales no sólo en el precio de los medicamentos, sino también la importancia que ocupan en el dispositivo de atención a la salud de cada país. Sin embargo, no proporcionan una idea exacta de la cantidad de medicamentos vendidos o consumidos, o de la "intensidad terapéutica relativa" de una población.³⁴

La medición del consumo en número de envases presenta también problemas cuando se analiza su evolución a lo largo del tiempo en un determinado país o cuando se compara el empleo entre un país y otro. El envase de una especialidad farmacéutica, es independiente del número de unidades que contiene y de la dosis de su principio activo. Así, un envase conteniendo diez comprimidos de 5 mg de un determinado medicamento se contabiliza como una unidad, al igual que una caja de 50 comprimidos de 10 mg. En consecuencia, si se expresa el consumo total en número de envases, el resultado sería una suma de elementos de magnitudes distintas.³²

Otro problema que presenta este método de cuantificación es que el contenido ponderal de una misma especialidad puede modificarse en un mismo país a lo largo del tiempo, o también de un país a otro, por lo que las variaciones en el número de envases vendidos pueden no reflejar variaciones reales del consumo.³²

Para superar estos problemas, se ha definido una unidad de consumo de medicamentos denominada **Dosis Diaria Definida** (DDD), utilizada por el Nordic Council on Medicines y posteriormente recomendada por el grupo europeo DURG.³²

La DDD es la dosis media diaria supuesta de un fármaco, cuando se usa en su indicación principal.³⁵

Las directrices para establecer la DDD son las siguientes:

- Siempre que sea posible, se expresará en forma de peso de sustancia activa.
- Por razones prácticas la DDD se basa en el uso en adultos, excepto para ciertos fármacos utilizados exclusivamente en niños.
- Cuando la dosis inicial del fármaco administrado es distinta de la dosis de mantenimiento, la DDD corresponde a esta última.
- Para fármacos administrados para profilaxis y para tratamiento, la DDD se refiere a la dosis terapéutica; sin embargo, si la administración profiláctica es la principal indicación del medicamento, la DDD corresponde a esta última.
- Para fármacos administrados en dosis distintas según la vía de administración, se establecen distintas DDD: una para la vía oral, otra para la vía parenteral, etc.³²

En general, el número de DDD consumidas en un país o en una región o en un centro determinado se expresa por 1.000 habitantes y por día. Este parámetro proporciona una idea aproximada del volumen de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco.³² Por ejemplo, el dato de 10 DDD/1000 habitantes/día indica que el 1% de la población estudiada, en promedio recibe ese tratamiento diariamente.

El cálculo del consumo utilizando esta unidad permite:

- Describir el consumo de medicamentos en un área determinada.
- Detectar desviaciones en el consumo.
- Detectar diferencias internacionales e intranacionales en el consumo.
- Evaluar programas de intervención (acciones reguladoras, acciones informativas).

- Poner de manifiesto diferencias en los hábitos terapéuticos de un país a otro, pero no identifica las causas específicas de estas diferencias.³²

Para su utilización en hospitales se aplican las mismas reglas pero se expresa como DDD/100 camas-día. La cifra resultante es una estimación cruda de la probabilidad de que un paciente sea tratado con un determinado medicamento durante su estancia hospitalaria, o del porcentaje de pacientes tratados con un fármaco determinado durante un cierto período de tiempo.³⁶

Las ventajas de la DDD sobre las demás unidades del consumo mencionadas son las siguientes:

- Permite hacer comparaciones de un período a otro dentro de un mismo país sin que los resultados resulten afectados por los cambios de precios o de presentaciones.
- Permite hacer comparaciones internacionales sin que los resultados resulten afectados por las diferencias de precios o de presentaciones.
- Da una idea sobre la proporción de población tratada.³²

Entre sus limitaciones se pueden citar:

- Con frecuencia existe amplia variabilidad interindividual en la dosis prescrita y/o tomada.
- Un mismo medicamento puede tener más de una indicación, con dosis diferentes para cada una.
- No todos los medicamentos vendidos son consumidos (esta limitación sólo se aplica cuando los datos son de ventas, y no de consumo).
- No equivale necesariamente a la dosis media prescrita.
- No equivale necesariamente a la dosis media ingerida
- A veces el denominador no es necesariamente toda la población.
- En comparaciones internacionales hay que tener en cuenta la estructura de la población de los países comparados.

- En general, salvo excepciones (fármacos utilizados de manera continua como por ejemplo contraceptivos, insulina, etc.), sólo indica el número medio de pacientes tratados en un día.
- Es poco útil reflejar el consumo de medicamentos cuando las combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos constituyen una parte importante del mercado.³²

En los países en desarrollo, en general, existe un acceso limitado a las estadísticas de ventas de medicamentos y a las auditorías de las prescripciones, por lo que no es frecuente que se lleven a cabo este tipo de estudio; siendo las mayores desafíos el desarrollo o acceso a registros y estadísticas apropiadas y la implementación de políticas de medicamentos con metas a corto y largo plazo, incluyendo las necesidades y posibilidades de ayuda externa.²⁸ Otro de los problemas que se presentan lo constituye el gran número de productos combinados del que se dispone.

Estudios de utilización de medicamentos orientados a los pacientes

En los Estados Unidos se emplea el Sistema de revisión de la utilización de medicamentos (DUR), que es "un programa autorizado, estructurado y continuo que revisa, analiza e interpreta los patrones (tasas y costos) del uso de medicamentos en un determinado sistema de atención en salud, comparándolos con estándares predeterminados".³¹ Estos estudios presentan diferencias esenciales con los que utilizan el sistema de la DDD, mayoritariamente europeos.

En primer lugar, la revisión de la utilización de medicamentos se centra en un nivel individual. Dependiendo del propósito, los DUR se diseñan para asegurar que se seleccionó la terapia óptima para un paciente individual, teniendo en cuenta su estado de salud, si existe alguna patología concomitante, la administración de otras terapias, alergias, etc., determinándose la dosis más efectiva, el esquema posológico adecuado, etc.²⁹

Otra diferencia es que el DUR está destinado a "un determinado sistema de atención en salud". Por esta razón, los sistemas DUR variarán según estén destinados para un

hospital comunitario o un centro de atención crónica, para pacientes internados u ambulatorios, etc., ya que se adaptan para satisfacer las necesidades de un medio en particular.²⁹

RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS

Una droga quimioterápica es un compuesto químico que puede ser usado en el tratamiento de una enfermedad. Un antimicrobiano es una droga que actúa principalmente contra organismos infecciosos.³⁷ Originalmente, la definición de antibiótico se refería a una sustancia química producida por diversas especies de microorganismos que, en pequeñas concentraciones, era capaz de inhibir el desarrollo de otros microorganismos. No obstante, el advenimiento de los métodos sintéticos ha introducido una modificación en esta definición. Hoy, el antibiótico se define como una sustancia de origen natural o sintética que es capaz de inhibir o matar a microorganismos.³⁸

El tratamiento de una enfermedad infecciosa requiere por parte del médico el conocimiento de dos datos principales: 1- Si está presente un agente infeccioso; 2- Qué antimicrobiano podría proveer una terapia adecuada. Estas prioridades surgieron a partir de uno de los más grandes avances del siglo XX: el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, en 1.928.³⁷

Al momento de su introducción en el mercado, los primeros antibióticos fueron realmente "drogas maravillosas". El optimismo inicial de que podían poner fin a las infecciones bacterianas, llevaron a la aceptación general de que estos recursos podían aplicarse ampliamente para el control de la enfermedad. Sin embargo, no pasó mucho tiempo para que comenzaran a emerger cepas resistentes y muy pocas bacterias, tales como *Streptococcus pyogenes*, han mantenido en el tiempo una predecible susceptibilidad a la penicilina.³⁷

Los mecanismos de la resistencia bacteriana son complejos, variados y no están completamente estudiados, incluyen inactivación enzimática, alteración de receptores o

sitios diana, "by pass" de las vías metabólicas, alteración de la permeabilidad y alteración del transporte de los antibióticos al interior de la bacteria.^{37, 39}

Inmediatamente después de disponerse comercialmente de estos compuestos resultó evidente, la necesidad de estudiar la susceptibilidad antimicrobiana. Es así que se evalúan, mediante pruebas de susceptibilidad, las interacciones *in vitro* entre un germen aislado y los agentes antimicrobianos que podrían ser apropiados para el tratamiento de una infección.³⁷

Las pruebas de susceptibilidad contribuyen, así, a orientar el tratamiento quimioterápico de los procesos infecciosos, si la sensibilidad del microorganismo al antimicrobiano, no puede ser predicha a partir del conocimiento de su identidad. También se utilizan cuando, aún conociéndose la sensibilidad del germen a drogas altamente efectivas, el paciente por otros problemas (por ejemplo, alergias) no puede recibir dicha medicación. Además, pueden ser aplicadas con fines epidemiológicos y en el estudio de nuevos antibióticos.³⁷

Las dos pruebas de susceptibilidad de referencia son: la prueba por dilución, y la prueba por difusión.

La más frecuentemente utilizada para guiar la terapéutica es la prueba por difusión con discos (Kirby-Bauer).³⁷

Las técnicas actualmente utilizadas son el producto de importantes esfuerzos internacionales enfocados, desde hace más de dos décadas, a normatizar el método.⁴⁰

El comité de expertos de la OMS y grupos colaborativos internacionales dirigidos por Ericsson y Sherris sugirieron recomendaciones que fueron adoptadas por la mayor parte de los países europeos.⁴⁰

Sin embargo, la falta de acuerdo general sobre algunos aspectos técnicos (puntos de corte) para la interpretación de estas pruebas continúa siendo un tema de importantes

esfuerzos internacionales. Europa está dividida en varias regiones de influencia con diferentes sistemas para la determinación de la sensibilidad a los antibióticos: Grupo Sueco de Referencia en Antimicrobianos, el Sistema DIN, el de los países bajos, la Sociedad Británica de Antimicrobianos, la Sociedad Francesa de Microbiología. También existe el Comité Americano de Estandarización de Laboratorios Clínicos (NCCLS). En nuestro país y en la mayoría de los países latinoamericanos se siguen las pautas del NCCLS, con algunas modificaciones.⁴⁰

El principio del método referido habitualmente como "Método de la OMS", que no difiere sustancialmente del conocido "Kirby-Bauer", involucra el uso de una cantidad constante de antibióticos en un reservorio (discos de papel) aplicado sobre la superficie del agar en el cual se ha cultivado el microorganismo en cuestión. Se forma así por difusión, un gradiente de concentración de antibiótico y la sensibilidad de la bacteria estará indicada por el tamaño de la zona de inhibición del crecimiento alrededor del reservorio.⁴⁰

Para que los resultados sean confiables, los procedimientos deben ser controlados y estandarizados cuidadosamente.⁴⁰

Categoría de interpretación de los resultados del método de difusión con discos:

SENSIBLE: Esta categoría clínica implica que una infección dada por la cepa en estudio puede ser tratada apropiadamente con la dosis de antibiótico recomendada para el tipo de infección y la especie infectante, a menos que hubieran contraindicaciones.

INTERMEDIO: Esta categoría incluye cepas que pueden ser inhibidas por concentraciones de antibiótico más elevadas, siempre que las dosis usadas puedan ser aumentadas (por ejemplo, beta lactámicos) o que sean concentradas fisiológicamente en el tejido infectado (por ejemplo, beta lactámicos y quinolonas para infecciones del tracto urinario)

RESISTENTE: Las cepas resistentes no son inhibidas por las concentraciones séricas normalmente alcanzadas a dosis habituales y/o caen en el rango donde son comunes

mecanismos específicos de resistencia microbiana y la eficacia clínica no ha sido comprobada.³⁹

Vigilancia de la resistencia antimicrobiana

La vigilancia de la resistencia antimicrobiana es el proceso de recopilación, análisis y difusión de la información relacionada con la resistencia a los agentes antimicrobianos más relevantes, en un grupo de microorganismos "target" o centinelas.

Teóricamente, el objetivo principal de llevar a cabo dicha vigilancia es predecir la efectividad de la terapia antiinfecciosa empírica en el paciente individual y como corolario, modificar las recomendaciones cuando la resistencia excede los niveles umbrales.

Actualmente, en algunos países, los datos de la vigilancia no sólo son requeridos por las instituciones de salud pública que intentan prevenir el desarrollo de la resistencia, sino también por asociaciones de profesionales para validar las recomendaciones terapéuticas, promover el uso de vacunas y desarrollar recomendaciones para controlar las infecciones. Las compañías farmacéuticas también se benefician a partir de los datos de la vigilancia y gastan considerables recursos para obtener aquéllos que les ayuden con determinadas estrategias de marketing. Para satisfacer estas necesidades, se han desarrollado sistemas de vigilancia a nivel regional, nacional e internacional.⁴¹

La Organización Mundial de la Salud ha puesto en marcha un programa para la vigilancia de la resistencia a los antibacterianos, denominado WHONET.^{42, 43} En Argentina, este programa incluye una red de laboratorios pertenecientes a instituciones de salud públicas y privadas los que, a su vez están incluidos en programas de control de calidad, nacionales e internacionales.

Por otra parte, la Asociación Argentina de Microbiología (AAM), a través de su División SADEBAC (Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica), también ha implementado un sistema de vigilancia epidemiológica, SIR, monitoreando la evolución de la resistencia a los antibióticos.¹⁴

Participan de este programa, los laboratorios públicos o privados de los afiliados a la AAM, quienes, a su vez, también deben participar en programas de control de calidad.

COSTOS ECONOMICOS DE LA RESISTENCIA

El Instituto de Medicina de los Estados Unidos estima que el costo anual de las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos es de 4 a 5 millones de dólares⁴⁴. Sin embargo, los métodos para medir el impacto económico de la resistencia están poco desarrollados y los estudios dejan muchas cuestiones sin resolver.⁴⁵

El impacto económico neto de la resistencia puede considerarse como el costo atribuible a una infección debida a un microorganismo resistente (costo del tratamiento) menos el costo de prevenir esta infección. Este tipo de análisis debería considerar todos los recursos afectados por la enfermedad o la intervención.⁴⁶

Según los distintos puntos de vista (médico, paciente, proveedores de cuidados de salud, industria farmacéutica, sociedad), este aspecto de la resistencia a los antimicrobianos incluye una amplia variedad de factores. Por ejemplo, desde la perspectiva del médico, paciente o proveedor de salud, un factor a considerar es la muerte. En este caso, el impacto económico podría calcularse por diferencia entre los costos asociados por la falla del tratamiento de una infección causada por un microorganismo resistente y la falla del tratamiento de una infección causada por un microorganismo sensible. Desde el punto de vista del proveedor de cuidados de salud, otro factor a tener en cuenta se refiere a los costos de los tratamientos, pudiéndose medir el impacto económico por diferencia entre los precios de las drogas utilizadas (tratamientos y drogas adicionales, drogas más caras destinadas al tratamiento de microorganismos resistentes) para tratar infecciones por microorganismos resistentes y los correspondientes a las drogas para tratar infecciones por microorganismos sensibles.⁴⁷

Se deben considerar, además: la morbilidad, los costos de los cuidados, el tiempo de los cuidados, los costos de diagnóstico, la disminución de la comercialización de las drogas y la comercialización de nuevos medicamentos.⁴⁷

Generalmente, los estudios del impacto económico de la resistencia se centran en la medición de las cargas hospitalarias y la extensión de las estancias de internación.⁴⁷

En los años 1999 y 2000 se han publicado estudios que incluyen la medición de: el incremento de las estancias hospitalarias y del gasto en farmacia, los costos directos de los cuidados de salud, el número de agentes antimicrobianos utilizados y la duración de su empleo, el costo total medio; todas estas erogaciones, atribuibles a pacientes infectados con determinados microorganismos resistentes, fueron comparadas con las correspondientes a pacientes infectados con las mismas especies de microorganismos susceptibles a la droga.^{48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60} También se han realizado algunos intentos para medir mortalidad y morbilidad asociada a infecciones por microorganismos resistentes.⁴⁷

La determinación del impacto económico de la resistencia a una droga determinada puede tener varias facetas.⁶¹ Se debe evaluar el costo incremental de tratar el 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 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.⁴⁷ 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.⁶²

Las publicaciones sobre este tema fuera de los lugares de cuidados de salud son escasas, siendo necesario prestar atención al grupo comunitario, donde se dan y reciben muchos tratamientos antimicrobianos.⁶³

Además, las generalizaciones a partir de estudios realizados en un único centro presentan obstáculos debido a las diferencias en las prácticas locales, por lo que serían necesarios estudios multicéntricos para obtener datos útiles que permitan generalizar estimaciones regionales o nacionales del impacto.⁴⁷

DEFINICIONES A LOS EFECTOS DE ESTE ESTUDIO

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".

METODOLOGIA

- 1- Consumo de Antibióticos**
- 2- Resistencia Bacteriana a los Antibióticos**
- 3- Relación entre las variables Consumo y Resistencia**
- 4- Estimación del Gasto en Antibióticos ocasionado por la Resistencia. Un caso testigo: El servicio de Neonatología del Hospital 1**

No hay que confundir nunca el conocimiento con la sabiduría. El primero nos sirve para ganarnos la vida; la sabiduría nos ayuda a vivir.

Carey

Metodología

Tipo de investigación realizada

Descriptiva

1- CONSUMO DE ANTIBIOTICOS

1-1 Universo y muestra

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).

1-2 Definición operacional de la variable

El consumo de los antibióticos se expresó en dosis diarias definidas / 1000 habitantes / día (DHD)

Cálculo de la DHD

$$\text{Nº de DDD consumidas / 1.000 habitantes / día} = \frac{\text{mg del medicamento adquirido en 1 año} \times 1.000 \text{ habitantes}}{\text{DDD (en mg)} \times 365 \text{ días} \times \text{nº de habitantes}}$$

En donde:

$$\text{Nº de DDD consumidas} = \frac{\text{nº de unidades vendidas en 1 año expresado en mg del medicamento}}{\text{DDD (en mg)}}$$

DDD: dosis media diaria supuesta de un fármaco, cuando se utiliza en su indicación principal.³⁵

El consumo de antibióticos por parte de los **pacientes hospitalizados** se expresó en DDD/100 camas- día.

Los valores de DDD/100 camas-día fueron obtenidos del siguiente modo:

$$\text{DDD/100 camas-día} = \frac{\text{mg del medicamento adquirido en 1 año} \times 100}{\text{DDD (en mg)} \times 365 \text{ días} \times \text{n}^\circ \text{ de camas totales de la institución} \times \text{porcentaje de ocupación}}$$

1-3 Recolección de datos

Se emplearon fuentes de tipo secundarias.

Para el análisis del perfil de consumo por parte de los habitantes de la ciudad de Santa Fe que adquirieron antibióticos dispensados en las farmacias comunitarias, se utilizaron los registros del Internacional Marketing Service (ISM)^a.

EL IMS es una empresa que analiza el consumo de medicamentos a partir de su salida desde el mayorista a las farmacias, no recogiendo de esta forma el consumo hospitalario. Según el IMS, los datos proporcionados corresponden el 80% del consumo en antibióticos para el año 2000, dispensados a través de las farmacias comunitarias.

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.

^a IMS: es una fuente global de información para el mercado farmacéutico. Empresa que se ocupa de la recolección de datos sobre las ventas y la prescripción de productos farmacéuticos.

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^b.

En la TABLA N° 1 se señalan algunas características de las instituciones incluidas en este estudio.

^b Entrevista a la Lic. María Rosa Lopez Fasciano, Dirección General de Estadística de la Provincia de Santa Fe.

TABLA N° 1: Características de los hospitales incluidos en el estudio de consumo de antibióticos. Ciudad de Santa Fe. Año 2000

INSTITUCION	SERVICIOS		INDICADORES		POBLACION QUE ABARCA (N° de habitantes)
	TIPO	N°	Promedio diario de camas ¹	Porcentaje de ocupación ²	
Hospital 1	agudo	8	184,5	76,2	140590
Hospital 2	agudo	15	301,1	85,9	108733
	total	6	84,5	50,9	
Hospital 3	agudo	3	50,0	51,2	73336
	crónico	3	34,5	50,5	
	total	6	116,2	69,6	
Hospital 4	agudo	2	29,6	39,9	48700
	crónico	4	100,8	74,1	
	total	3	50,9	56,4	
Hospital 5	agudo	2	32,8	43,7	21200
	crónico	1	18,1	79,5	

¹**Promedio diario de camas disponibles:** es el número de camas que en promedio estuvieron disponibles diariamente.

²**Porcentaje de ocupación:** Es el porcentaje de camas que en promedio estuvieron ocupadas diariamente durante ese periodo.

Fuente: Ministerio de Salud y Medio Ambiente. Dirección Provincial de Planeamiento. Control de Gestión y Estadística. Dirección General de Estadística. * Zona V de Salud. Año 2000

Los Hospitales 1 y 2 son hospitales escuelas, desempeñándose en ellos, además del personal de planta, estudiantes de grado (Escuela Superior de Enfermería, Cruz Roja Argentina y Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL) y posgrado (residencias médicas, residencias bioquímicas, Carrera de Especialista en Bacteriología Clínica y Licenciatura en Enfermería).

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.

Procedimientos de recolección

A partir de los registros de cada una de las instituciones sanitarias, se extrajeron los siguientes datos de los antibióticos adquiridos durante todo el año 2000: nombre genérico, concentración del antibiótico / unidad (comprimidos, frascos, ampollas), volumen (en el caso que correspondió, por ejemplo, suspensión) y número de unidades del producto.

En el caso de los datos aportados por el IMS, se procedió de igual modo que para las instituciones sanitarias, partiendo del nombre comercial de los medicamentos y agrupándolos por el nombre genérico.

Se analizó el consumo de antibióticos del **grupo J01**: antibióticos de uso sistémico, incluidos en la clasificación *Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index* (ATC).⁶⁴ No se incluyeron antibióticos pertenecientes a otros grupos ni preparados tópicos dermatológicos, oftalmológicos, etc.

Los antibióticos analizados fueron:

- penicilinas: bencilpenicilina (PEN), ampicilina (AMP), amoxicilina (AMX); oxacilina (OXA)
- asociaciones con inhibidores de beta lactamasas: ampicilina-sulbactam (AMS), amoxicilina-ácido clavulánico (AMC);
- cefalosporinas de 1^a generación: cefalotina (CTN), cefalexina (CFX), cefadroxilo (CFDR);
- cefalosporinas de 2^a generación: cefaclor (CCLOR), cefuroxima (CEFUROX);

- cefalosporinas de 3ª generación: cefotaxima (CTX), ceftazidima (CAZ), ceftriaxona (CRO);
- carbapenem: imipenem (IMI);
- glucopéptido: vancomicina (VAN);
- macrólidos y azálidos: eritromicina (ERI), roxitromicina (ROX), azitromicina (AZTR), claritromicina (CLTR);
- fluoroquinolonas: ciprofloxacina (CIP), norfloxacina (NOR);
- aminoglucósidos: ampicilina (AMK), gentamicina (GEN);
- trimetoprima-sulfametoxazol (TMS);
- lincosánidos: clindamicina (CLIN), lincomicina (LIN);
- metronidazol (METR).

Estos antibióticos 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.

Además, casi todos ellos son aconsejados para chequear la susceptibilidad a los antibióticos por la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC)^c y por el Instituto Nacional de Microbiología C. Malbrán (ANLISS).⁴⁰

Procesamiento de los datos

Consumo de antibióticos por pacientes ambulatorios

Con los datos aportados por el IMS:

- Considerando que existen múltiples presentaciones y nombres comerciales para cada uno de los antibióticos en estudio, se convirtió el consumo en gramos, multiplicando la dosis o cantidad de principio activo/comprimido (en gramos) por el número de comprimidos por envase y por la cantidad de envases vendidos. En el caso de las fórmulas farmacéuticas líquidas (jarabes y suspensiones), los gramos se calcularon

^c División de la Asociación Argentina de Microbiología (AAM)

dividiendo los mililitros por envase por los mililitros por dosis, y multiplicando el resultado por la dosis (en gramos) y ese producto por la cantidad vendida.

- Se calcularon las DDD consumidas (fórmula anteriormente indicada), según la vía, y el número de DDD totales de cada antibiótico. Como valor DDD se usaron las recomendadas por el *Nordic Council on Medicine*.⁶⁴
- Se calculó el número de DDD/1000 habitantes/día de cada antibiótico (fórmula anteriormente indicada). Para ello se utilizó como dato de la población de la ciudad de Santa Fe: 369587 habitantes^d.
- Se completó la siguiente planilla.

Consumo a partir de datos de IMS

ATB ⁽¹⁾	Código ATC ⁽²⁾	DDD (3)	Vía adm.	Gramos consumidos	Nº DDD consumido ⁽⁴⁾	DDD/1000 hab día ⁽⁵⁾

(1) Nombre genérico del antibiótico

(2) Código correspondiente al antibiótico en la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC)

(3) Dosis Diaria Definida (ver definición operacional de la variable consumo)

(4) y (5) Según definición operacional de la variable consumo

Consumo de antibióticos por pacientes hospitalizados

Con los datos suministrados por cada institución sanitaria:

- Se convirtió el consumo en gramos de igual modo a lo explicado para los pacientes no hospitalizados.
- Se calcularon las DDD/100 camas-día correspondientes a: PEN, AMP, CTN, CAZ, CTX, CRO, AMK, GEN, CIP, VAN, IMI, CLIN, LIN y METR. La selección de estos medicamentos

^d Censo Nacional de Población, Hogares y Vivienda 2001. IPEC-INDEC (resultado preliminar).

se efectuó teniendo en cuenta que se administran en forma inyectable y, generalmente, se utilizan en pacientes hospitalizados.

- Se completó la siguiente planilla.

Nombre del hospital:.....

Año 2.000

ATB ⁽¹⁾	Código ATC ⁽²⁾	DDD ⁽³⁾	Vía adm.	Gramos consumidos	Nº DDD consumido ⁽⁴⁾	DDD/100 est. día ⁽⁵⁾

(1) Nombre genérico del antibiótico

(2) Código correspondiente al antibiótico en la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC)

(3) Dosis Diaria Definida (ver definición operacional de la variable consumo)

(4) y (5) Según definición operacional de la variable consumo

También se entrevistó a los farmacéuticos directores técnicos de las oficinas de Farmacia de las instituciones incluidas en el estudio, a fin de recabar información respecto de los hábitos de uso de los antibióticos de modo que facilite la comprensión del perfil de consumo hallado en cada uno de los hospitales.

2- Resistencia bacteriana a los antibióticos

2-1 Universo y muestra

El universo estuvo constituido por todos los habitantes de la ciudad de Santa Fe que, entre los años 1.999 y 2001, sufrieron algún episodio de infección del tracto urinario (ITU).

La muestra estuvo conformada por los pacientes ambulatorios e internados de cuyas orinas se aislaron e identificaron las especies bacterianas *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*,

Staphylococcus saprophyticus, durante 4 meses del año 2000, uno por cada estación del año (enero, abril, julio, octubre) para evitar posibles sesgos. Es de destacar que algunas de estas bacterias se utilizan como "centinelas" para la vigilancia de la resistencia a los antibióticos en diversas regiones del mundo.⁶⁵

Los urocultivos y la determinación de la susceptibilidad *in vitro* a los antibióticos, para cada una de ellas, fueron realizados en los laboratorios de 4 instituciones sanitarias del sector público de la ciudad de Santa Fe (Hospitales 1, 2, 3 y 6). El Hospital 6 es una institución de atención pediátrica (TABLA N° 2), las restantes ya fueron descritas anteriormente. Para esta parte del estudio, se seleccionaron dichas instituciones debido a que poseen los laboratorios de mayor complejidad, lo que las convierte en referentes para el resto.

TABLA N° 2: Características de los hospitales incluidos en el estudio de la resistencia. Ciudad de Santa Fe. Año 2000

INSTITUCIÓN	SERVICIOS		INDICADORES		POBLACION QUE ABARCA (N° de habitantes)
	TIPO	N°	Promedio diario de camas ¹	Porcenta- je de ocupación ²	
Hospital 1	agudo	8	184,5	76,2	140590
Hospital 2	agudo	15	301,1	85,9	108733
	total	6	84,5	50,9	
Hospital 3	agudo	3	50,0	51,2	73336
	crónico	3	34,5	50,5	
Hospital 6	agudo	8	135,4	83,2	--

¹**Promedio diario de camas disponibles:** es el número de camas que en promedio estuvieron disponibles diariamente.

²**Porcentaje de ocupación:** Es el porcentaje de camas que en promedio estuvieron ocupadas diariamente durante ese período.

Fuente: Ministerio de Salud y Medio Ambiente. Dirección Provincial de Planeamiento. Control de Gestión y Estadística. Dirección General de Estadística. * Zona V de Salud. Año 2000.

La identificación bacteriana fue realizada en las instituciones seleccionadas de acuerdo a técnicas estándares microbiológicas, en forma no automatizada. Las pruebas de susceptibilidad se efectuaron mediante el método de Kirby Bauer⁶⁶ y, en los casos necesarios se determinó la CIM (concentración inhibitoria mínima) por dilución o difusión (E- Test). Las técnicas se llevaron a cabo de acuerdo a las normas NCCLS⁶⁷. Todos los laboratorios realizaron controles de calidad internos y externos.

2-2 Definición operacional de la variable

La resistencia bacteriana se expresó como el porcentaje (o la proporción) de cepas **no sensibles** de cada especie, a cada uno de los antibióticos.

La expresión "no sensible" incluye resistencia y resistencia intermedia en las pruebas de susceptibilidad *in vitro*.

2-3 Recolección de datos

Se emplearon fuentes de tipo secundario.

Se utilizaron los registros de los laboratorios de las instituciones sanitarias seleccionadas.

Procedimientos de recolección

Se solicitaron al responsable del laboratorio de cada institución, los resultados obtenidos de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* a los antibióticos, de las cepas aisladas de las muestras de orina procesadas durante el año 2.000, pertenecientes a las especies seleccionadas, discriminando por grupo de pacientes ambulatorios e internados.

En el caso de los laboratorios que no poseían los registros computarizados se recogió la información en forma manual, del registro diario de los resultados de las pruebas bacteriológicas realizadas.

En el año 2000, el Hospital 1 integraba la red de monitoreo de la resistencia antibacteriana SIR^e, mientras que el Hospital 6 formaba parte del Programa WHONET^f.

Procesamiento de los datos

- Para cada una de las instituciones, se elaboraron dos planillas con los datos de susceptibilidad: una correspondiente a los pacientes hospitalizados y otra a los no hospitalizados.
- Por otra parte, se obtuvo el total de las cepas sensibles y el total de resistentes de cada una de las bacterias, para cada antibiótico, considerando las 4 instituciones que intervinieron.

^e Sistema de vigilancia, de la Asociación Argentina de Microbiología.

^f Programa de la Organización Mundial de la Salud.

- Siempre que el número de cepas totales (sensibles más resistentes) resultó mayor de 10, se calculó el valor de la variable "resistencia", expresada en porcentaje.
- Se representaron mediante gráficos de barra los perfiles de resistencia de las bacterias a los antibióticos, para cada hospital y para la totalidad de los hospitales (considerado como ciudad de Santa Fe), discriminando pacientes hospitalizados y no hospitalizados.
- Se establecieron comparaciones aplicándose la prueba chi-cuadrado (χ^2) de homogeneidad de proporciones. Para cada especie bacteriana y antibiótico estudiado se construyeron tablas 2 X n, a fin de comparar las proporciones de cepas resistentes y sensibles halladas en los cuatro hospitales, y tablas 2 X 2 para comparar las proporciones de resistentes y sensibles obtenidos de los datos consolidados de los cuatro hospitales con respecto a los valores nacionales respectivos. Se calcularon los valores P exactos asociados a dichas pruebas. En todos los casos se tuvo en cuenta la corrección de Fischer. El nivel de significancia elegido fue $\alpha=0,05$ ⁹.⁶⁸

3- Relación entre las variables "consumo" y "resistencia"

A fin de establecer si existía correlación entre las variables "Consumo" y "Resistencia", se realizaron dos tipos de análisis teniendo en cuenta la frecuencia de aislamiento y la resistencia. Para ello, se utilizaron los datos de consumo de los hospitales 1 al 5 y los datos de resistencia de los hospitales (1, 2, 3 y 6), cuyos laboratorios de microbiología son referentes para el resto y, por lo tanto, son centro de derivación de los análisis microbiológicos de diferentes especímenes.

Primer análisis

- Se elaboraron tablas con los datos de consumo promedio de los antibióticos CTN, CTX, IMI, GEN Y AMK (expresados en DDD/100 camas-día) y los niveles de resistencia totales

⁹ Se utilizaron los softwares epidemiológicos y estadísticos: EPIInfo 2000 y SPSS para Windows ver.10.0.

(expresados en porcentaje) a los respectivos antibióticos, hallados en *E. coli* y *P. aeruginosa* aisladas de orinas de pacientes hospitalizados.

- Se realizaron análisis de correlación no paramétricos (de Spearman), debido al tamaño de la muestra ($n < 10$) y se informó el valor P exacto. El nivel de significancia elegido fue $\alpha=0,05$ ^h.^{68, 69, 70}

Segundo análisis

Se realizó según el procedimiento anterior, agregando al estudio otros dos microorganismos (*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) y determinando el más resistente.

4- 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.

4-1 Universo y muestra

La población objetivo estuvo constituida por los niños internados en el Servicio de Neonatología del Hospital 1 entre el 01-01-1999 y el 31-12-2001, cuyos hemocultivos resultaron positivos, procediéndose a la identificación del agente etiológico y la prueba de susceptibilidad, *in vitro*, a los antibióticos. Se trabajó con toda la población.

^h Se empleó el SPSS para Windows ver.10.0.

4-2 Definición operacional de la variable

La variable gasto se expresó en pesos.

4-3 Recolección de datos

Se emplearon fuentes de tipo secundarias.

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, entre el 1-1-1999 y el 31-12-2001
- 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.

Procedimientos de recolección

La información se recolectó manualmente y se registró en planillas de Excel: fecha (día, mes y año) de la toma de muestra para el hemocultivo, nombre y apellido del niño, número de historia clínica, número de cama (unidad), identidad del microorganismo aislado, nombre genérico de los antibióticos analizados y resultados de la prueba de susceptibilidad *in vitro* por difusión.

Procesamiento de los datos

La información se organizó por especie bacteriana y cada una de las cepas se clasificó, según su susceptibilidad a los antibióticos, en las categorías: "***sensible***" o "***resistente***", teniendo en cuenta:

Staphylococcus aureus y *Staphylococcus spp* coagulasa negativa (SCN): Se consideró "**sensible**" aquella cepa que resultó sensible frente a oxacilina, y "**resistente**", aquella que resultó resistente frente a dicho antibiótico, así como al grupo de antibióticos que presentó resistencia acompañante (GEN, CLIN y ERI)

Bacilos Gram negativos no fermentadores de glucosa (B GN NF) (ejemplo: *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp*): Sólo se tuvo en cuenta la susceptibilidad demostrada frente a CAZ, AMK e IMI. La cepa que resultó sensible a todos estos antibióticos, se consideró "**sensible**". La cepa que resultó resistente a uno o más de los antibióticos beta lactámicos y/o a la asociación beta lactámico- aminoglucósido, se consideró "**resistente**".

Bacilos Gram negativos fermentadores de glucosa (B GN F) (ejemplo: *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *E. coli*): Se tuvo en cuenta la susceptibilidad demostrada frente a CAZ, CTX, IMI y AMK. La cepa que resultó sensible a todos estos antibióticos, se consideró "**sensible**". La cepa que resultó resistente a uno o más de los antibióticos beta lactámicos y/o a algún beta lactámico conjuntamente con el aminoglucósido, se consideró "**resistente**".

Se obtuvo así, el número de cepas "sensibles" y "resistentes", de cada una de las especies bacterianas aisladas de la sangre de niños con episodios infecciosos (sepsis).

Mediante entrevista al Médico Jefe del Servicio y a partir de las pautas escritas suministradas por el profesional,⁷¹ se obtuvo información de los protocolos de tratamientos con antibióticos aplicados en Neonatología. A fin de conocer el modo de preparación y uso de los antibióticos en el Servicio, se requirió asesoramiento al personal de enfermería.

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 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 Studentⁱ.⁶⁸

- Se hallaron los intervalos de confianza individuales (95%) de la variable gasto en cada uno de los grupos: sensibles y resistentesⁱ.⁷²

ⁱ Se empleó el SPSS para Windows ver.10.0.

Aspectos éticos

Los aspectos éticos respecto de los pacientes y del personal de salud, se contemplaron de la siguiente manera:

Con relación a los pacientes:

- **Riesgos y beneficios del estudio:** se considera que no existió ningún riesgo devenido de la realización del estudio, puesto que el mismo consiste en la recolección de información a partir de los archivos de los hospitales, no interfiriendo en ningún proceso de atención de los pacientes. Los beneficios ya fueron mencionados en la sección destinada a la justificación de este trabajo.
- **Confidencialidad de los resultados:** se aseguró mantener la confidencialidad de los datos personales de cada paciente. Para ello, en este estudio no se proporciona información al respecto.

Respecto del personal de salud:

- **Respeto de la capacidad de decisión de participar en el estudio:** la participación fue voluntaria, contándose con el consentimiento del director del hospital y del jefe del servicio involucrado.
- **Confidencialidad de la información:** En el procesamiento de los resultados, se mantuvo la confidencialidad de los mismos en cuanto al personal y las instituciones incluidas en el trabajo.

ANALISIS DE LOS DATOS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Consumo de Antibióticos

Resistencia Bacteriana a los Antibióticos

Relación entre las variables Consumo y Resistencia

Estimación del Gasto en Antibióticos ocasionado por la Resistencia. Un caso testigo: El servicio de Neonatología del Hospital 1

Hay una manera de contribuir a la protección de la humanidad, y es no resignarse.

Ernesto Sabato

Análisis de los datos e interpretación de los resultados

CONSUMO DE ANTIBIOTICOS

Los antibióticos constituyen uno de los grupos terapéuticos más utilizados. Se ubican en el segundo o tercer lugar en las ventas de drogas en todo el mundo^j.

En la práctica es frecuente observar diversas formas de uso inapropiado de estos medicamentos.⁷³ La utilización de quimioprofilaxis en situaciones no justificadas, la administración de antibióticos para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior (en su mayoría de etiología viral), el uso de agentes de espectro ampliado o combinaciones para el tratamiento de infecciones de etiología monobacteriana de sensibilidad conocida y la administración de esquemas posológicos inadecuados, son algunos ejemplos.^{74, 75}

La publicidad de los laboratorios farmacéuticos, la organización de la farmacia como empresa comercial, la falta de educación y conciencia acerca del problema generado por el mal uso de estos medicamentos son algunos de los factores que inciden en el incremento del consumo.⁷⁶

Los estudios de utilización de medicamentos han demostrado que son herramientas valiosas para vigilar su empleo a través del tiempo, identificar problemas potenciales asociados a su uso y evaluar los efectos de las intervenciones reguladoras y educativas.

^{77, 78}

Existen diferentes reportes que se ocupan de estos aspectos,⁷⁹ entre los que se destacan los que tienen como objetivo determinar la calidad y cantidad de cada droga consumida en determinado lugar y tiempo. El presente trabajo se enmarca en este tipo de trabajos.

^j Información del IMS.

La expresión del consumo de una droga en Dosis Diarias Definidas (DDD) permite su valoración evitando los inconvenientes que pueden surgir de utilizar otras unidades de medida tales como número de envases y pesos.

Consumo de antibióticos dispensados en las farmacias comunitarias de la ciudad de Santa Fe

En la TABLA N° 3 se presentan las DDD de los ATB /1000 habitantes/día, consumidas en la ciudad de Santa Fe, durante el año 2000. Se debe tener en cuenta que esta tabla fue elaborada con los datos aportados por el IMS y que como ya se mencionó esta empresa recoge información de ventas de medicamentos a partir de su salida desde el mayorista a las farmacias, no incluyendo de esta forma los medicamentos dispensados a pacientes en los hospitales.

Se trabajó sobre el supuesto que todo antibiótico adquirido para la dispensa fue consumido. Se utilizó la fuente mencionada y no las instituciones gerencadoras de los contratos con las obras sociales, pues si bien éstas cuentan con los registros de los medicamentos dispensados a pacientes ambulatorios, financiados por la Seguridad Social y Prepagas, no disponen de datos globales que incluyan los antibióticos adquiridos mediante el total pago de bolsillo.

TABLA N° 3: Venta de antibióticos en farmacias de la ciudad de Santa Fe expresada como DDD/1000 habitantes/día. Año 2000.

Droga	DDD/1000 habitantes/día
amoxicilina (AMX)	4,22
ampicilina (AMP)	0,08
AMX + inhibidores de beta lactamasa	0,295
AMP + inhibidores de beta lactamasa	0,0001
cefalexina oral	0,44
cefadroxilo	0,15
cefuroxima	0,04
cefaclor	0,02
azitromicina oral	0,43
claritromicina oral	0,39
eritromicina	0,09
roxitromicina	0,03
norfloxacina	0,52
ciprofloxacina	0,32
gentamicina	0,03
trimetoprima-sulfametoxazol* oral	0,25

* Calculado en base a sulfametoxazol

Fuente: *Elaboración propia en base a datos del IMS Health Argentina*

Se destaca el mayor consumo de amoxicilina (AMX) con respecto a ampicilina (AMP). *In vitro* ambas presentan una actividad similar. Pero AMX por vía oral ofrece una posología más "cómoda" para el paciente, se absorbe mejor y alcanza concentraciones séricas promedio más elevadas que AMP,⁸⁰ permite su administración con las comidas y su vida media es más prolongada (se utiliza cada 8 horas mientras que AMP se administra cada 6 horas). Los efectos colaterales de estas drogas son similares si bien la diarrea es algo menos frecuente con AMP.⁸¹ Por otra parte, hace muchos años que los laboratorios promocionan AMX y, prácticamente, no AMP.

La relación entre el consumo de estos dos beta lactámicos sumados y el de la combinación con inhibidores de beta lactamasa es de 14,6:1. Si se consideran los dos más utilizados, la relación entre AMX oral y amoxicilina clavulánico (AMC) es de 14,3:1.

Cefalexina (CFX) y cefadroxilo (CFDR) fueron las cefalosporinas más ampliamente utilizadas. CFX, coincidiendo con la bibliografía,⁸² fue la cefalosporina de primera generación más consumida. Debido a su actividad contra cocos grampositivos son los antibióticos de

elección para el tratamiento de infecciones producidas por estafilococos meticilino sensibles. También constituyen una alternativa útil de la penicilina para enfermedades debidas a estreptococos no pertenecientes al grupo de enterococos.⁸²

Las cefalosporinas de segunda generación entre las que se encuentran cefuroxima (CEFUROX) y cefaclor (CCLOR), son más potentes que las de primera generación contra *E. coli*, *Klebsiella sp* y *Proteus sp* indol negativo. Además, extienden el espectro de actividad a otros microorganismos. Ninguno de estos agentes es efectivo contra *Pseudomonas* ni enterococos. La vida media de CEFUROX permite la administración del antibiótico cada 8 horas.⁸²

CCLOR se absorbe más rápidamente que CFX; a pesar de que los niveles séricos que alcanza luego de su administración son el 50% de los correspondientes a una dosis oral equivalente de CFX. Teniendo en cuenta su farmacocinética, las cefalosporinas de segunda generación son agentes muy útiles en las infecciones del aparato respiratorio.⁸²

Con respecto a los macrólidos se destaca el mayor consumo de las drogas más nuevas, azitromicina (AZTR) y claritromicina (CLTR). Entre sus ventajas se señalan mejores propiedades farmacocinéticas, respecto de eritromicina (ERI). Diferentes investigadores^{83 84} han reportado que AZTR produce menores efectos adversos gastrointestinales, es más estable en medio ácido lo que permite una mejor absorción, presenta mayor penetración tisular y mayor vida media de eliminación permitiendo una sola toma diaria. Además requiere tratamientos más cortos.^{85, 86, 87}

CLTR también presenta mayor vida media que ERI. Usualmente, se administra cada 12 horas mientras ERI cada 6 horas.⁸⁸ En el año 2000 existían, en el mercado, fórmulas con claritromicina de liberación prolongada que permiten su administración cada 24 horas, con una duración del tratamiento de 5 a 14 días, generalmente.

Roxitromicina (ROX) comparte las ventajas señaladas; sin embargo, su consumo resultó menor al de estas tres, probablemente por ser menos promocionada en la ciudad de Santa Fe.

De las quinolonas, sólo se utilizaron las fluoroquinolonas, norfloxacin (NOR) y ciprofloxacina (CIP). Ambas poseen similar espectro de acción, siendo activas contra la mayoría de las cepas bacterianas grampositivas y gramnegativas; también son semejantes en cuanto a la toxicidad e incidencias de reacciones adversas. Entre sus ventajas, CIP presenta mejor penetración que NOR y alcanza excelentes concentraciones en la mayoría de los tejidos, incluido el óseo, y líquidos del organismo.⁸⁹

La combinación trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) es preferida por algunos especialistas para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario (ITU) agudas y posiblemente también de otras infecciones. Sin embargo, es importante tener presente que el uso generalizado de este antibiótico incrementa la resistencia bacteriana al mismo.⁹⁰ De hecho en el estudio de la resistencia, descrito más adelante, se señala la baja proporción de cepas aisladas que resultaron sensibles a este antibiótico.

Comparación de los resultados hallados en la ciudad de Santa Fe con Argentina y con otros países

Debido a todos los problemas que conlleva el uso en exceso de antibióticos, en diferentes países de Latinoamérica, entre los que se incluyen Argentina, Uruguay y Chile, se han llevado a cabo estudios de consumo de antibióticos.

En un trabajo similar al presente, Levy Hara y col. determinaron los consumos de antibióticos en Argentina y Uruguay cuyos resultados se presentan en la TABLA N° 4. La fuente de datos que utilizaron fue la misma que la que se empleó para este estudio, el IMS.⁹¹

TABLA N° 4: Ventas de antibióticos en Argentina y Uruguay expresado en DDD/1000 habitantes/día. Pacientes no hospitalizados. Año 2000.

ANTIBIOTICO	DDD/1000 habitantes/día	
	Argentina	Uruguay
amoxicilina (AMX)	3,50	2,84
ampicilina (AMP)	0,57	0,78
AMX + inhibidores de beta lactamasa	0,66	0,18
AMP + inhibidores de beta lactamasa	0,01	0,05
eritromicina	0,19	0,009
claritromicina	0,35	0,41
azitromicina	0,56	0,31
roxitromicina	0,21	0,004
ciprofloxacina	0,25	0,02
norfloxacina	0,66	0,02

Fuente: Adaptación de Levy Hara y col (Levy Hara G, Savio E, Castro J y col. Estudio de consumo de antibióticos en Argentina y Uruguay. Re Panam Infectol Suplemento N 1: 6-10. 1999.

En coincidencia con lo manifestado anteriormente, AMX fue el antibiótico de mayor demanda.

La suma del consumo de AMX y AMP en relación con el de sus combinaciones con inhibidores de beta lactamasas en la ciudad de Santa Fe fue considerablemente mayor que para el país, puesto que, como ya se señaló para Santa Fe fue de 14,5:1 mientras que para Argentina fue de 6:1. Esta diferencia se debe a un mayor consumo de combinaciones con inhibidores de beta lactamasa, lo que justificaría los mayores niveles de resistencia encontrados en Argentina (según SIR), tal como se describe posteriormente.

En la ciudad hubo menor consumo de macrólidos (0,94 DDD/1000 hab./día) que en Argentina (1,31 DDD/1000 hab./día) y, en ambos, el más utilizado fue AZTR. Sus ventajas ya fueron señaladas. Por el contrario, en Uruguay se utilizó más CLTR y el consumo de macrólidos en general fue menor que en los otros dos casos (0,73 DDD/1000 hab/día).

El empleo de quinolonas fluoradas fue menor en Santa Fe (0,84 DDD/1000 hab./día) que en el país (0,91 DDD/1000 hab./día), aunque coincidentemente en ambos hubo mayor consumo de NOR que de CIP. En Uruguay, el uso de estas drogas fue notoriamente más bajo.

Por su parte, Bavestrello y col.,⁷⁶ efectuaron un estudio acerca de lo sucedido en Chile entre 1988 y 1997. En su informe, reportan que, para 1997, el consumo de AMX fue de 5,20 DDD/1000 hab./día, el de AMP de 0,61 DDD/1000 hab./día, AMX más inhibidor de beta lactamasa 0,41 DDD/1000 hab./día, TMS 1,16 DDD/1000 hab./día, cefalosporinas orales 0,26 DDD/1000 hab./día y fluoroquinolonas 0,28 DDD/1000 hab./día.

Estos datos, que superan sólo en algunos casos los hallados para la ciudad de Santa Fe (TABLA N° 3), fueron motivo de alarma por lo que de inmediato se organizaron reuniones entre el Ministerio de Salud, otras instituciones oficiales, científicas y profesionales para intervenir en la situación, con la intención de revertir los valores obtenidos.

Consumo de antibióticos inyectables dispensados en cinco instituciones sanitarias de la ciudad de Santa Fe

Como ya se mencionó se utilizaron datos de compra de los antibióticos y, al igual que en el caso de las farmacias comunitarias, se trabajó sobre el supuesto que todo antibiótico adquirido para la dispensa fue consumido. Los registros de consumos de medicamentos en el sector público eran incompletos ya que no todos los hospitales contaban con esta información, ni se registraba el consumo discriminado por pacientes hospitalizados y no hospitalizados. A fin de calcular las DDD/100 camas-día sólo se utilizaron los antibióticos inyectables, dado que es la forma farmacéutica más utilizada en pacientes internados.

De la observación de la TABLA N° 5 surge que los antibióticos más consumidos en internación durante el año 2000 fueron gentamicina (GEN), AMP inyectable y cefalotina (CTN).

TABLA N° 5: Utilización promedio de antibióticos en internación, en cinco instituciones del sector público de la ciudad de Santa Fe. Año 2000.

Nombre genérico	TOTALES *	PORCENTAJES
	PROMEDIADOS DDD/100 camas-día	(%)
penicilina G	3,226	8,52
ampicilina inyectable	7,200	19,02
cefalotina	5,712	15,09
cefotaxima	2,923	7,72
ceftazidima	0,701	1,85
ceftriaxona	1,345	3,55
ciprofloxacina inyectable	1,616	4,27
vancomicina	0,414	1,09
imipenem	0,277	0,73
gentamicina	7,797	20,60
amikacina	2,172	5,74
clindamicina	2,096	5,54
lincomicina	0,057	0,15
metronidazol inyectable	2,312	6,11
TOTAL	38	100,00

* Corresponde al consumo de los hospitales 1, 2, 3, 4 y 5
 Fuente: Registros farmacias de los Hospitales 1, 2, 3, 4 y 5

A pesar de resultar difícil establecer comparaciones con otros estudios sobre la misma temática, debido a la escasez de publicaciones al respecto y a las diferentes metodologías empleadas, un trabajo llevado a cabo durante un año (1999-2000) en

hospitales generales de la ciudad de Rosario (provincia de Santa Fe), da cuenta que el antibiótico más utilizado para la internación fue CTN (no hay datos respecto del consumo de GEN), con un consumo de 11,74 DDD/100 camas-día, cifra que supera en el doble lo consumido en Santa Fe. En cambio, el consumo de AMP inyectable fue sensiblemente menor (3,95 DDD/100 camas-día).

También las cefalosporinas (CTN, CTX, CAZ y ceftriaxona (CRO)) registraron cifras mayores (18,15 DDD/100 camas-días) en Rosario, indicándose más CRO (5,22 DDD/100 camas-días) y menos CTX (0,28 DDD/100 camas-días). Cabe destacar que en la ciudad de Santa Fe, según los registros de los hospitales correspondientes al año en que se realizó el relevamiento de datos, CTX tenía un precio menor que CRO.⁹²

En la TABLA N° 6 se indican los consumos de cada una de las instituciones participantes de la ciudad de Santa Fe, expresado en DDD/100 camas-día. Con el fin de facilitar su análisis, se destaca en amarillo el dato correspondiente al mayor consumo de cada uno de los antibióticos considerados, para cada institución.

Como puede observarse en dicha tabla, en los hospitales 1, 2 y 3 se registraron los mayores consumos totales de antibióticos. Es preciso señalar que los dos primeros son los de mayor complejidad. El Hospital 3, de menor complejidad, no contaba en ese momento con pautas tendientes a promover el uso racional de estos medicamentos: los esquemas de los tratamientos empíricos con antimicrobianos no se encontraban protocolizados ni existían criterios de restricción de los distintos fármacos analizados.

El Hospital 5 presentó mucho menor consumo de antibióticos que los anteriores, lo que podría justificarse teniendo en cuenta que no posee ni Unidad de Cuidados Intensivos ni Neonatología y a que tiene los tratamientos protocolizados y un listado de medicamentos de uso restringido.

El Hospital 4 registró el consumo más bajo de antibióticos. Esto podría deberse a que es una institución para tratamientos psiquiátricos, no contándose en el año 2000 con servicio de Clínica Médica ni Clínica Pediátrica.

TABLA N° 6: 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				
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

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 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.

A modo de síntesis

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 al 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.

RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIOTICOS

Uno de los problemas más importantes que afecta la salud pública de la mayoría de los países del mundo, es la creciente resistencia a los antimicrobianos, por parte de los microorganismos. El incremento en la utilización de antibióticos, su mal uso y otros factores han dado lugar, en las últimas décadas, a la emergencia de cepas resistentes. Diferentes países comparten la preocupación por este tema, por lo que han promovido y subsidiado la implementación de proyectos que establecen la vigilancia de la resistencia y permiten seguir su evolución epidemiológica.

Idealmente un antimicrobiano sólo se debe administrar cuando existe evidencia razonable de enfermedad; un enfoque racional para el tratamiento se debe basar en el conocimiento de la epidemiología y la susceptibilidad de los agentes etiológicos que la producen.

La infección del tracto urinario (ITU) es la más prevalente en la práctica médica.⁹³ El 85-90% de las ITU son producidas por enterobacterias, siendo *Escherichia coli* el agente etiológico más frecuente en las infecciones agudas y en los pacientes ambulatorios; mientras que en las infecciones consideradas como "crónicas" o en las que ocurren en personas hospitalizadas, disminuye la posibilidad de encontrar esta bacteria, aumentando la frecuencia relativa para especies de *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, etc. Los estafilococos y los enterococos son las más habituales entre las bacterias Gram positivas.⁹⁴

El diagnóstico de certeza de una ITU es microbiológico. El hecho de que este tipo de infección constituya una de las más frecuentes, hace que los cultivos de orina, UROCULTIVOS, sean las muestras más numerosas dentro de las que se reciben rutinariamente para estudios microbiológicos.⁹⁵

En el presente trabajo, se estudiaron los perfiles de resistencia a los antibióticos, durante el año 2000, en pacientes ambulatorios e internados, atendidos en las instituciones sanitarias 1, 2, 3 y 6 de la ciudad de Santa Fe, previamente descritas, y se compararon con

los valores nacionales. No se conoce que, hasta la fecha, se hayan llevado a cabo estudios semejantes, en la zona.

Los urocultivos constituyeron el 75% del total de muestras que se procesaron diariamente en los laboratorios de las instituciones elegidas.

Coincidentemente con lo reportado en la literatura,⁹⁴ *Escherichia coli* fue el microorganismo más prevalente tanto para los pacientes ambulatorios como para los internados. En el caso de los **pacientes no hospitalizados**, *Staphylococcus saprophyticus* se aisló en segundo lugar, en orden de frecuencia, seguido por *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis* (TABLA N° 7).

TABLA N° 7: Frecuencia de cepas aisladas a partir de urocultivos de pacientes no hospitalizados. Santa Fe. Año 2000

ESPECIES BACTERIANAS	INSTITUCIONES				
	Hospital 1 N:137	Hospital 2 N:233	Hospital 3 N:234	Hospital 6 N:113	TOTAL N:717
<i>Escherichia coli</i>	75,18% (N:103)	63,09% (N:147)	70,94% (N:166)	69,91% (N:79)	69,04% (N:495)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10,94% (N:15)	9,44% (N:22)	8,12% (N:19)	0,88% (N:1)	7,95% (N:57)
<i>Proteus mirabilis</i>	4,37% (N:6)	9,87% (N:23)	4,27% (N:10)	7,96% (N:9)	6,69% (N:48)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,72% (N:1)	6,44% (N:15)	5,56% (N:13)	6,19% (N:7)	5,02% (N:36)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,18% (N:3)	3,43% (N:8)	1,71% (N:4)	NI*	2,09% (N:15)
Otros [#]	6,61% (N:9)	7,74% (N:18)	9,40% (N:22)	15,05% (N:17)	9,22% (N:66)

NI*: No informado; Otros[#] incluye aquellos microorganismos con un total de aislamientos inferior a 10, para las cuatros instituciones: *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Acinetobacter* spp, *Staphylococcus aureus* y otras especies sin identificar.

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6

El orden en el ranking de las cepas aisladas de los cultivos de orina de **pacientes hospitalizados**, se resume en la TABLA N° 8. Si bien las especies más prevalentes en Santa Fe coinciden con lo reportado por Gordon para Latinoamérica, el orden de frecuencia de dichas especies fue diferente salvo para *E. coli* que ocupó el primer lugar en ambos casos.⁹⁶

TABLA N° 8: Frecuencia de cepas aisladas a partir de urocultivos de pacientes hospitalizados. Santa Fe. Año 2000

ESPECIES BACTERIANAS	INSTITUCIONES				
	Hospital 1 N=117	Hospital 2 N=211	Hospital 3 N=48	Hospital 6 N=84	TOTAL N:460
<i>Escherichia coli</i>	65,81% (N: 77)	40,77% (N:86)	60,42% (N:29)	54,76% (N:46)	51,74% (N:238)
<i>Proteus mirabilis</i>	11,11% (N:13)	13,27% (N:28)	14,58% (N:7)	3,57% (N:3)	11,09% (N:51)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,55% (N:10)	12,32% (N:26)	2,08% (N:1)	5,95% (N:5)	9,13% (N:42)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,56% (N:3)	4,74% (N:10)	NI*	7,14% (N:6)	4,13% (N:19)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,56% (N:3)	5,21% (N:11)	4,17% (N:2)	3,57% (N:3)	4,13% (N:19)
Otros [#]	9,39% (N:11)	23,69% (N:50)	18,75% (N:9)	24,99% (N:21)	19,77% (N:91)

NI: No informado; Otros[#] incluye aquellos microorganismos con un total de aislamientos inferior a 10, para las cuatros instituciones: *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Serratia* spp, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Acinetobacter* spp, *Staphylococcus aureus* y otras especies sin identificar. Fuente: Registros de los laboratorios de las instituciones.

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6

En las TABLAS N° 9 y 10 se observan los resultados obtenidos de los estudios de susceptibilidad realizados a las cepas de bacterias más frecuentemente aisladas en los urocultivos, para el período comprendido entre Enero y Diciembre del año 2000.

TABLA N° 9: Resistencia a los antibióticos (expresada en porcentajes) en las especies de enterobacterias más frecuentemente aisladas a partir de urocultivos de pacientes no hospitalizados. Santa Fe. Año 2000

Antibiótico	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
ampicilina	58,5 % (n [#] =495)	NA	NA
ampicilina-sulbactama	28 % (n [#] = 473)	38 % (n [#] =36)	28 % (n [#] =48)
cefalotina	24 % (n [#] =495)	48 % (n [#] =36)	27 % (n [#] =48)
cefotaxima	3 % (n [#] =205)	9 % (n [#] =11)	16 % (n [#] =31)
ceftazidima	2 % (n [#] =229)	17 % (n [#] =18)	4 % (n [#] =26)
imipenem	0,4 % (n [#] =229)	0 % (n [#] =18)	0 % (n [#] =27)
gentamicina	9 % (n [#] =265)	20 % (n [#] =20)	42 % (n [#] =36)
ciprofloxacina	6 % (n [#] =239)	0 % (n [#] =18)	11 % (n [#] =28)
trimetoprima-sulfametoxazol	38 % (n [#] =467)	12 % (n [#] =36)	37 % (n [#] =48)

NA: No analizado; n[#]= n° de cepas estudiadas para ese antibiótico. Fuente: Registros de los laboratorios de las instituciones

Fuente: *Elaboración propia con datos obtenidos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6*

TABLA N° 10: Resistencia a los antibióticos (expresada en porcentajes) en las especies de enterobacterias más frecuentemente aisladas a partir de urocultivos de pacientes hospitalizados. Santa Fe. Año 2000

Antibiótico	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
ampicilina	67,5%(n [#] =154)	NA	NA
ampicilina sulbactama	41 % (n [#] =162)	73 % (n [#] =42)	63 % (n [#] =51)
cefalotina	52 % (n [#] =153)	74 % (n [#] =31)	47 % (n [#] =34)
cefotaxima	7 % (n [#] =202)	61 % (n [#] =41)	30 % (n [#] =51)
ceftazidima	2 % (n [#] =146)	60 % (n [#] =25)	3 % (n [#] =30)
imipenem	0,8 % (n [#] =131)	0 % (n [#] =38)	0 % (n [#] =48)
gentamicina	13 % (n [#] =235)	62 % (n [#] =42)	71 % (n [#] =51)
amikacina	4 % (n [#] =183)	51 % (n [#] =42)	9 % (n [#] =51)
ciprofloxacina	14 % (n [#] =184)	5 % (n [#] =37)	33 % (n [#] =51)
trimetoprima-sulfametoxazol	46 % (n [#] =122)	23 % (n [#] =26)	65,5 % (n [#] =29)

NA: No analizado; n[#]= n° de cepas estudiadas para ese antibiótico.

Fuente: *Elaboración propia con datos obtenidos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6*

Las cepas de *E. coli* aisladas de las muestras de los pacientes no hospitalizados presentaron menores valores de resistencia, para todos los antibióticos, que las cepas provenientes de los pacientes hospitalizados. Situación similar ocurrió con *K. pneumoniae* y *P.mirabilis*.

La variación en el número de cepas analizadas (n) se debió a que la especie aislada presentaba resistencia natural al antibiótico por lo que no está indicado su informe (por ejemplo, AMP para *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*) o a la carencia circunstancial de discos del mismo (por fallas detectadas al llevarse a cabo el control de calidad o por problemas económicos de las instituciones).

En las muestras de orina, infectadas con *E. coli*, de los **pacientes no hospitalizados** de la ciudad de Santa Fe, se detectaron resistencias muy elevadas para AMP ($\cong 60\%$), TMS ($\cong 40\%$), AMS ($\cong 30\%$) y cefalosporinas clásicas (CTN) ($\cong 25\%$). Este hallazgo, además de estar en concordancia con lo manifestado por Sobel⁹⁴ respecto a que AMP ya no puede recomendarse como agente confiable para tratar ITU debido a la alta proporción de cepas resistentes que existen, constituye un llamado de atención por cuanto este antibiótico (AMP) es uno de los indicados para mujeres embarazadas. Por otra parte, tampoco podrían utilizarse para los tratamientos en pediatría la TMS y las cefalosporinas orales, antibióticos que constituyen importantes alternativas de tratamiento.

Si bien la resistencia observada para CIP fue menor al 10%, también se justificaría continuar con los estudios epidemiológicos en la zona ya que, como es sabido, las quinolonas fluoradas son antibióticos de elección para los tratamientos empíricos en ITU no complicadas en pacientes no hospitalizados (con excepción de embarazadas y niños).⁹⁴

También se observaron resistencias elevadas para AMS y CTN, en *K. pneumoniae* y en *P. mirabilis*. Los valores alcanzados para CTN en *K. pneumoniae* podrían ser indicativos de problemas en la identificación, por cuanto *Enterobacter*, género íntimamente relacionado, es naturalmente resistente a este antibiótico y las pruebas básicas para su identificación, no siempre permiten diferenciarlos siendo necesario incluir ensayos adicionales que no se encuentran disponibles en todos los laboratorios.³⁷

Otro llamado de atención lo constituye las resistencias ($\cong 40\%$) a GEN y TMS, en las cepas de *P. mirabilis*. Publicaciones recientes⁹⁴ describen que esta especie presenta resistencia creciente a los antibióticos, fundamentalmente a los aminoglucósidos, con el agravante de que es el agente etiológico de mayor prevalencia dentro del género.

En el caso de los **pacientes hospitalizados**, como ya se destacó, la resistencia a los antibacterianos, en general, fue más elevada que en los no hospitalizados. Estos datos serían coincidentes con los reportes efectuados por diferentes autores.^{97, 98, 99, 100}

Posiblemente la administración indiscriminada o el mal uso de los antibióticos sean los factores más importantes en el desarrollo de la resistencia bacteriana. Se calcula que, aproximadamente el 25 - 40% de los pacientes hospitalizados recibe antibióticos.^{101, 102, 103} Este porcentaje es mayor en los pacientes internados en las Unidades de Cuidados Intensivos y en los sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica, debido a que, por lo general, se les prescriben dosis más elevadas, lo que incrementa la presión de selección de cepas resistentes.

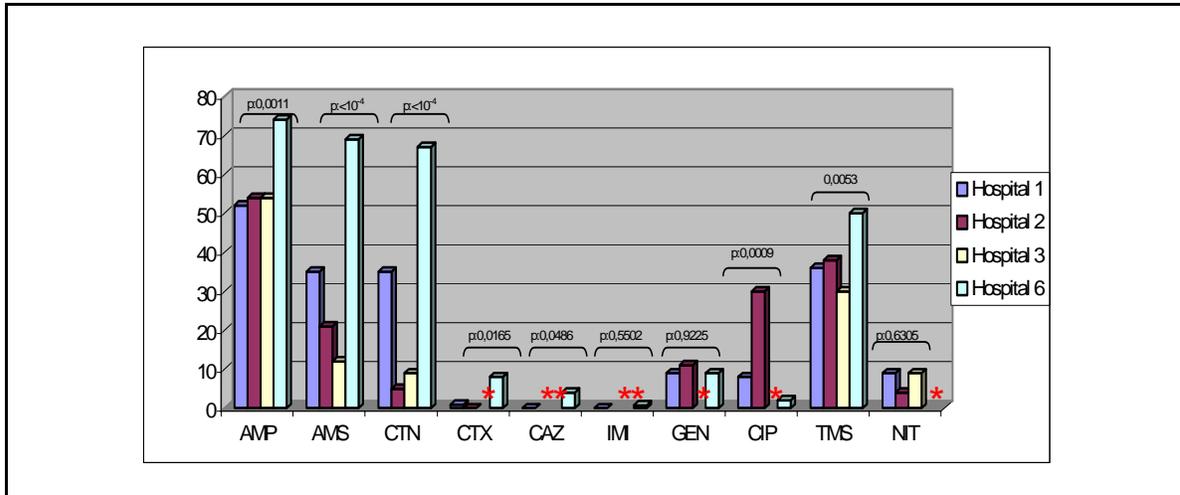
Debe destacarse que la resistencia a AMP, para *E. coli*, fue superior a la detectada por Gordon y col. para Latinoamérica ($\cong 55\%$).⁹⁶

Los resultados de los análisis de los perfiles de resistencia para cada uno de los microorganismos aislados de las muestras de orina, procesadas en las distintas instituciones estudiadas, se presentan en los GRAFICOS 1 al 17.

Escherichia coli

Como ya se mencionó anteriormente *E. coli*, habitual comensal del intestino, constituye el agente etiológico más frecuente en las ITU. Entre sus factores de virulencia se destaca la característica de poseer fimbrias que le permiten adherirse a las células del epitelio, como paso previo a la invasión. La administración de antibióticos favorece la selección de cepas resistentes a partir de la flora fecal, las cuales poseen factores de virulencia, lo que facilita la colonización e invasión del tracto urinario, incrementando la posibilidad de producir enfermedad.⁹⁴

GRAFICO N° 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.

Al efectuar la comparación de las resistencias entre las cuatro instituciones, se encontraron diferencias muy significativas en los valores obtenidos para algunos beta lactámicos (AMP, AMS y CTN), y para TMS; también se detectaron diferencias significativas para las cefalosporinas de 3ª generación (CTX y CAZ). En todos estos casos, los valores más elevados fueron los correspondientes al Hospital 6, lo que podría ser explicado si se considera que esta institución es para atención pediátrica y que, como los manifestaran diferentes autores, los niños demandan un mayor consumo de antimicrobianos.^{104, 105} Por otra parte, ya en el año 2000, Bantar y col. publicaron valores elevados de resistencia a estos mismos antibióticos para las cepas de *E. coli*, provenientes de distintos centros de nuestro país.¹⁴

Estos autores atribuyeron la alta prevalencia de cepas de enterobacterias resistentes a AMS a una probable excesiva producción de beta-lactamasa de espectro ampliado TEM1.¹⁴

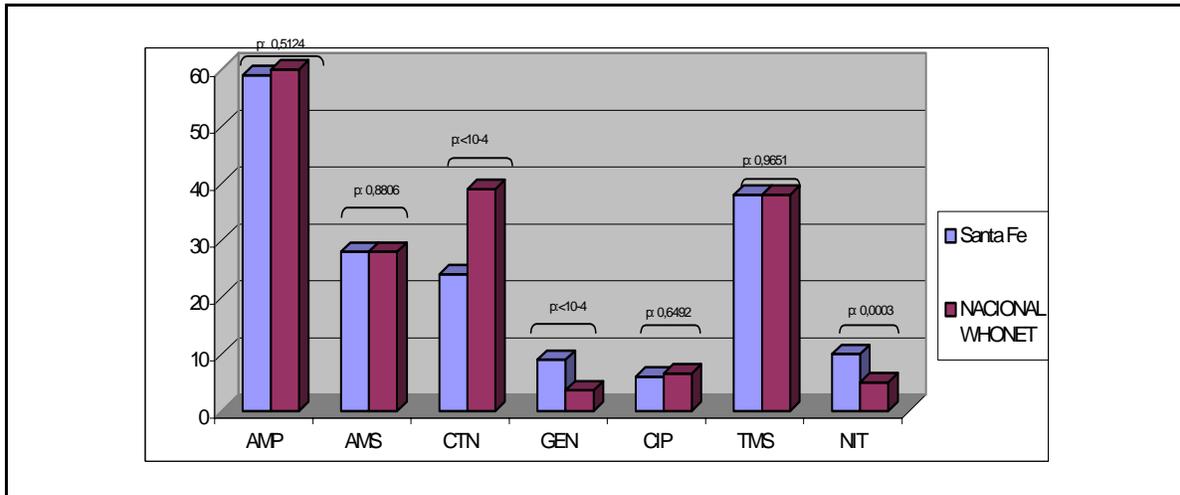
En relación a la diferencia muy significativa detectada para CIP, el valor de resistencia más elevado se encontró en el Hospital 2 el que, por ser una institución donde se atienden patologías agudas, propicia la utilización de este antibiótico para los

tratamientos empíricos de numerosas patologías. Se han descrito diferentes mecanismos de resistencia para las quinolonas fluoradas, siendo todos de tipo cromosómicos y ninguno mediado por plásmidos.^{90, 106} En Argentina, el programa WHONET, ha demostrado para el período 1997-1999 (casi 2000 aislamientos/año) que la resistencia a este antibiótico, se mantuvo prácticamente constante, aunque alerta acerca de una posible disminución de la sensibilidad a este antibiótico, debido a que se observó una tendencia a la disminución en el tamaño de los halos.⁹⁵

Al comparar los valores obtenidos para la ciudad con los valores nacionales suministrados por los programas WHONET y SIR (GRÁFICOS N° 2 y 3, respectivamente) se observó que, para el caso de WHONET, existieron diferencias muy significativas para CTN, GEN y NIT, siendo más elevados los valores de Santa Fe para GEN y NIT. Estas diferencias podrían ser atribuidas a un mayor consumo de antibacterianos y, tal vez a la diferencia en el número de cepas estudiadas (menor en Santa Fe). Respecto a CTN, el porcentaje de resistencia para WHONET, fue superior al correspondiente a la ciudad (GRAFICO N° 2), e incluso al registrado por SIR (GRAFICO N° 3), no habiéndose encontrado una explicación a este hallazgo.

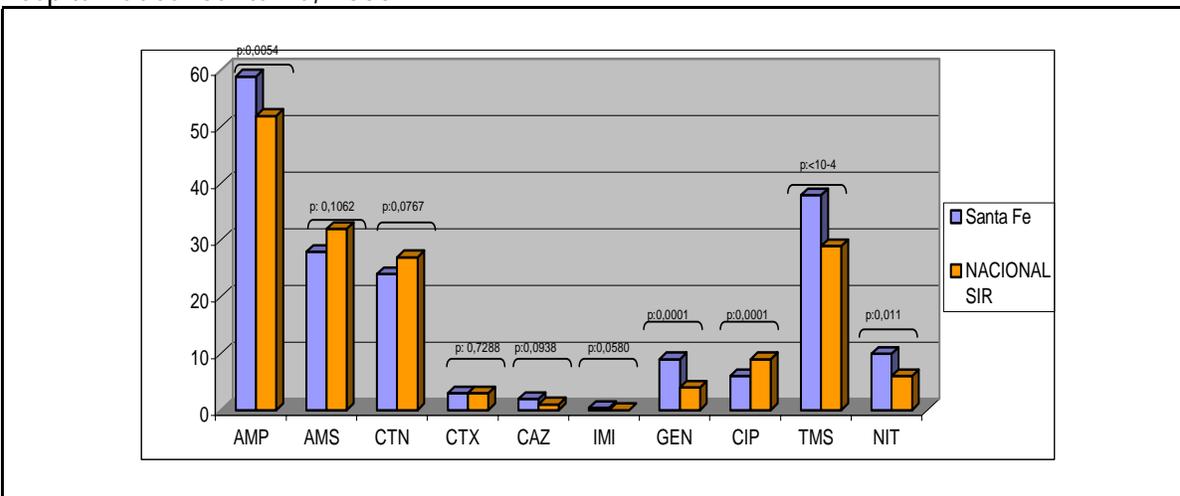
En cuanto a los valores de resistencia para la ciudad respecto de los obtenidos para SIR (GRAFICO N° 3), se detectaron diferencias muy significativas para AMP, GEN, CIP, TMS y significativa para NIT. De manera semejante al caso anterior, las diferencia observada para TMS (no detectada para WHONET) podría ser atribuida a los diferentes perfiles de las instituciones analizadas por cada uno de los programas o al número de cepas analizadas.

GRAFICO N° 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 y los valores obtenidos por el Programa WHONET para Argentina. Pacientes no hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Informe anual regional de los países participantes en la red de monitoreo/vigilancia de la resistencia de los antibióticos. Argentina (www.paho.org/sapanish/ad/dpc/cd/amr_santa_cruz_arg.pdf)

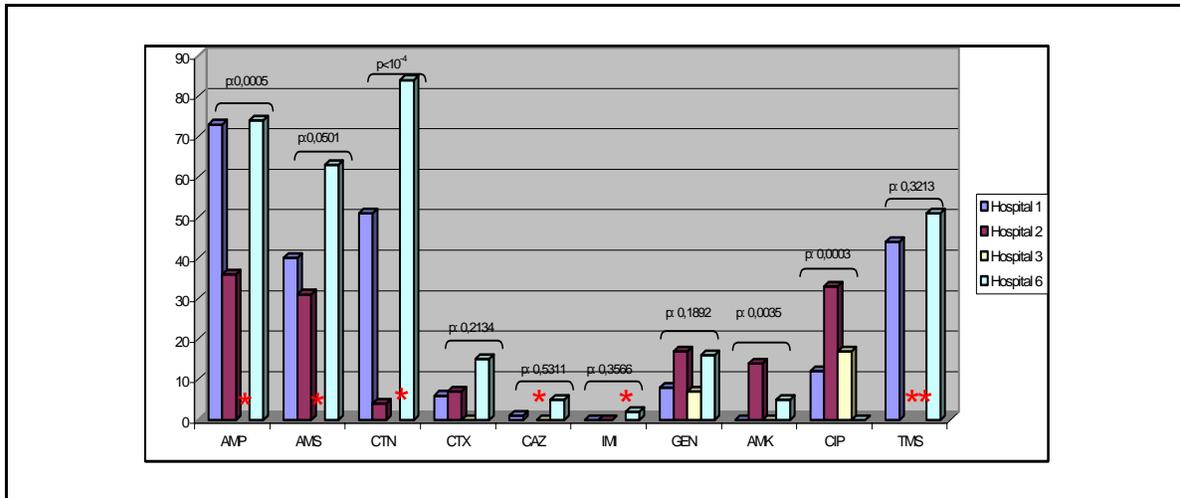
GRAFICO N° 3: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza de 95%) a los antibióticos en cepas de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe y los valores obtenidos por el Programa Nacional SIR para Argentina. Pacientes no hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Sistema Informático de Resistencia (SIR), análisis de prevalencia del año 2000, Subcomisión de Antimicrobianos, SADEBAC, AAM y Grupo SIR.

Los valores de resistencia obtenidos para *E. coli*, en los **pacientes hospitalizados** en la ciudad de Santa Fe, se observan en el GRAFICO N° 4.

GRAFICO N° 4: 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.



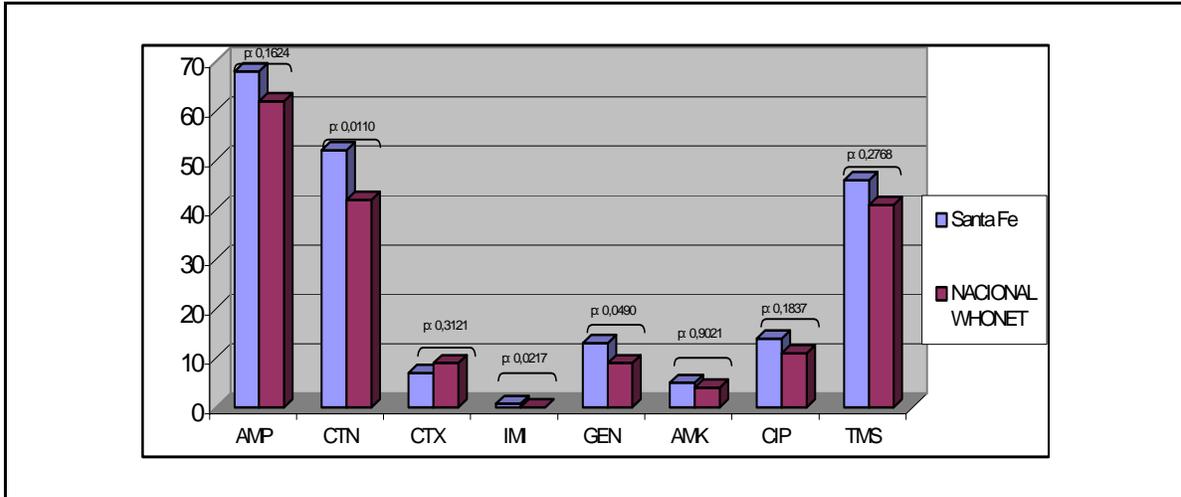
* Número de cepas totales menor de 10: no se informa porcentaje de resistencia.

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

Se encontraron diferencias muy significativas para AMP, CTN, AMK y CIP. En los casos de AMP y CTN, los mayores porcentajes de resistencia se observaron en el Hospital 6. Las razones de estos valores serían coincidentes con lo expresado para el caso de los pacientes ambulatorios. Mientras que para AMK y CIP, la mayor resistencia se presentó en Hospital 2. Respecto a AMK, es conocido el hecho de que, es el aminoglucósido menos atacado por las enzimas inactivantes de este grupo,⁹⁰ motivo por el cual en muchas instituciones se prioriza su aplicación frente a GEN, lo que incrementaría la selección de cepas resistentes. La posible explicación a los valores de CIP ya fue considerada previamente.

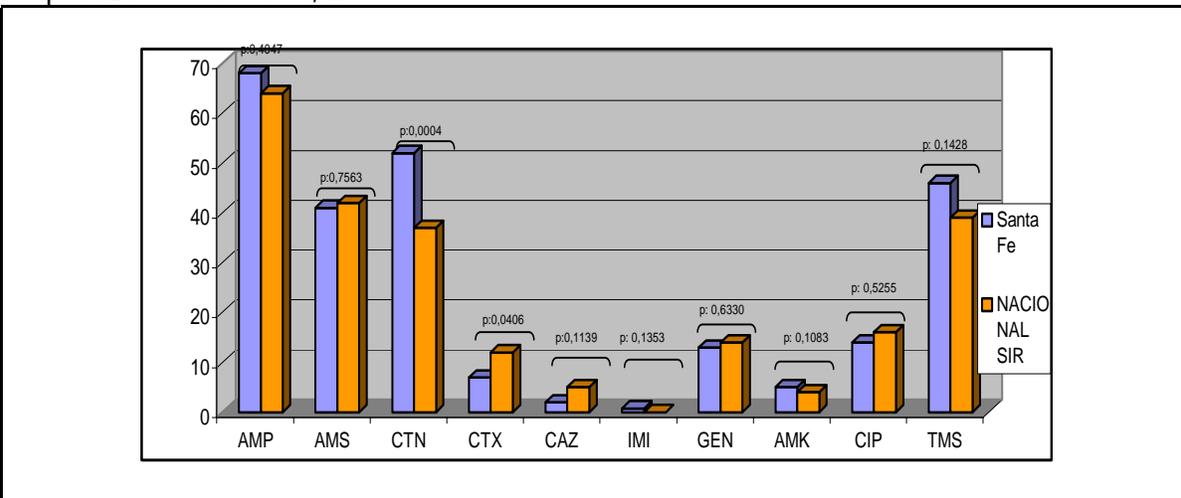
Los GRAFICOS N° 5 y 6 permiten comparar el conjunto de los datos de la ciudad de Santa Fe con los respectivos de WHONET y SIR para Argentina.

GRAFICO N° 5: 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 y los valores obtenidos por el Programa WHONET para Argentina. Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Informe anual regional de los países participantes en la red de monitoreo/vigilancia de la resistencia de los antibióticos. Argentina (www.paho.org/sapanish/ad/dpc/cd/amr_santa_cruz_arg.pdf)

GRAFICO N° 6: 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 y los valores obtenidos por el Programa Nacional SIR para Argentina. Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Sistema Informático de Resistencia (SIR), análisis de prevalencia del año 2000, Subcomisión de Antimicrobianos, SADEBAC, AAM y Grupo SIR.

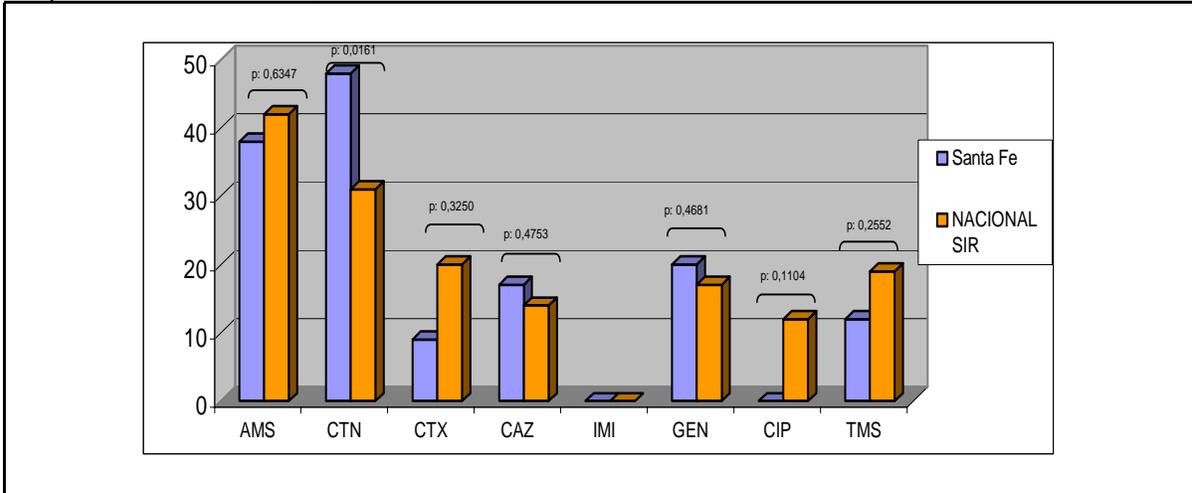
Al efectuar la comparación con el sistema WHONET se detectaron diferencias significativas para IMI y GEN, las que resultaron no significativas en relación a SIR. En este último programa, los valores obtenidos para GEN fueron más elevados que para la ciudad, esta diferencia podría atribuirse al mayor número de cepas participantes. Para CTN la diferencia fue estadísticamente significativa, siendo mucho más elevado el porcentaje de resistencia en Santa Fe.

Klebsiella pneumoniae

El género *Klebsiella* está considerado como patógeno oportunista, naturalmente resistente a AMP. Además de ser un colonizante habitual de ambientes intranosocomiales, fundamentalmente húmedos, y de soluciones, coloniza los aparatos respiratorio y urinario de pacientes tratados con antibióticos beta lactámicos y puede producir bacteriemia en inmunocomprometidos.¹⁰⁷

En el GRAFICO N° 7, se observan los perfiles de resistencia para el total de los **pacientes ambulatorios** de los hospitales pertenecientes a la ciudad de Santa Fe y los correspondientes a los reportados por SIR. Los datos de cada una de las instituciones (1, 2, 3 y 6), no pudieron ser analizados por separado ya que su prevalencia no alcanzó una cifra significativa como para que pudiera ser representada gráficamente. El Sistema WHONET sólo informa resistencia del género, sin discriminar especies, razón por la cual tampoco pudo ser considerado.

GRAFICO N° 7: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe y los valores obtenidos por el Programa Nacional SIR para Argentina. Pacientes no hospitalizados. Santa Fe, 2000.

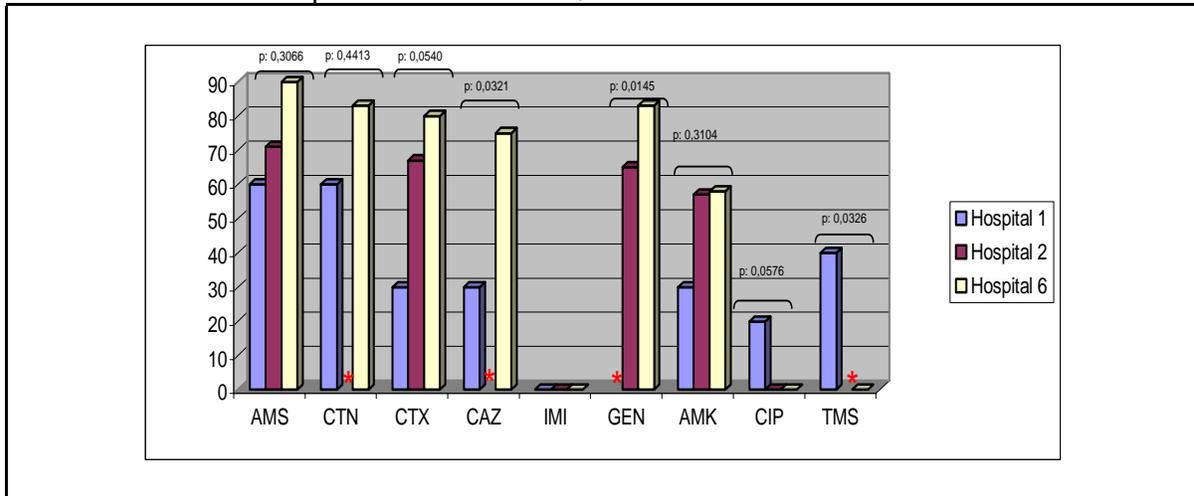


Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Sistema Informático de Resistencia (SIR), análisis de prevalencia del año 2000, Subcomisión de Antimicrobianos, SADEBAC, AAM y Grupo SIR.

En general, no se detectaron diferencias significativas, en los perfiles de resistencia de los antibióticos, con excepción de CTN, diferencia que se debió, posiblemente, a algún problema en la identificación, tal como se mencionó anteriormente. También se debe destacar que Bantar y col. reportaron, en el 2000, como un hallazgo importante resistencias elevadas para este antibiótico.¹⁴

En los GRAFICOS N° 8 y 9, se comparan las resistencias de esta bacteria, en las muestras provenientes de pacientes internados. El Hospital 3 no reportó datos.

GRAFICO N° 8: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe. Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.

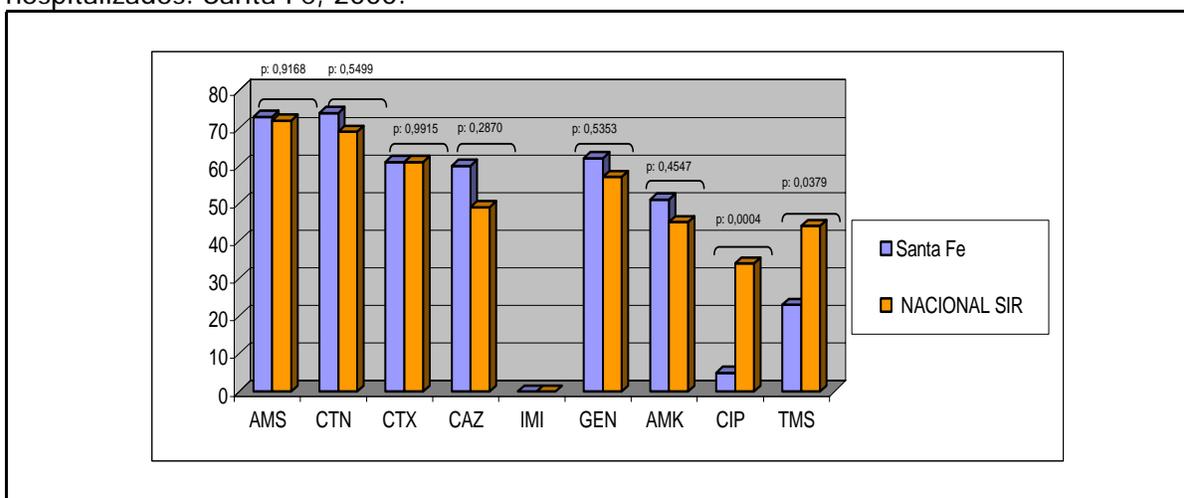


* Número de cepas totales menor de 10: no se informa porcentaje de resistencia

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

Sólo se detectaron diferencias significativas para CAZ, GEN y TMS. El número de cepas probadas para CAZ (n=3) y TMS (n=4) en el Hospital 2 y para GEN en el Hospital 1 (n=9) fueron muy escasas por lo que no se representaron gráficamente.

GRAFICO N° 9: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe y los valores obtenidos por el Programa Nacional SIR para Argentina. Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2 y 6 y del Sistema Informático de Resistencia (SIR), análisis de prevalencia del año 2000, Subcomisión de Antimicrobianos, SADEBAC, AAM y Grupo SIR.

La resistencia de *K. pneumoniae* a algunos beta lactámicos se debe a las betalactamasas plasmídicas de espectro ampliado (BLEA). Esta especie también produce otro tipo de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), también codificadas por plásmidos, que generan la resistencia a todos los beta lactámicos, con excepción de los carbapenem (IMI) y Cefoxitina.⁹⁰ Estas enzimas, en el caso de las enterobacterias, pueden transferirse fácilmente a otras especies y, a menudo, están asociados con otras resistencias (resistencia múltiple), especialmente a aminoglucósidos y quinolonas fluoradas. En Argentina, una de cada dos *K. pneumoniae* provenientes de pacientes hospitalizados, son resistentes a las cefalosporinas de 3^a generación debido a las BLEE.¹⁰⁸ Dentro del grupo de estas enzimas se diferencian, a su vez, las enzimas CTX M2 (sería el 70%) y las ceftazidimasas PER2 y SHV5. Estas dos últimas, a pesar de que son responsables de la resistencia tanto a CTX como a CAZ, generan halos de mayor tamaño para CAZ en las pruebas de susceptibilidad por difusión, lo que podría ocasionar el informe de falsa sensibilidad, que explicaría los valores observados en el GRAFICO N° 8 para el hospital 6.

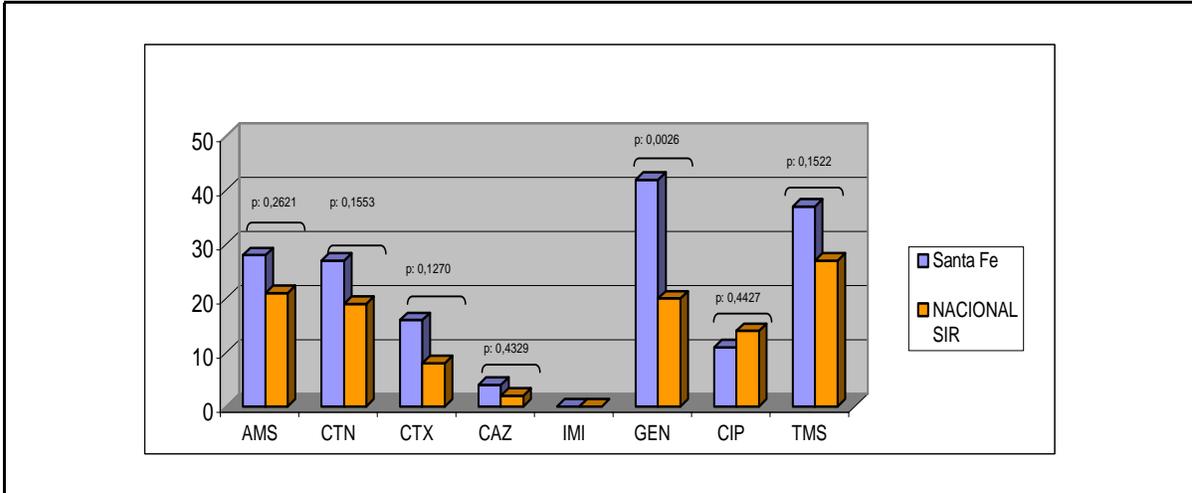
Cuando se compararon las resistencias de la ciudad en relación a los valores de SIR (Gráfico 9), se detectaron diferencias muy significativas para CIP y TMS, siendo, en estos casos, superiores los valores nacionales. Las quinolonas fluoradas (CIP) se caracterizan por ser "zwitteriones", lo que facilita su ingreso a la célula y además, al ser moléculas obtenidas por síntesis, no existe resistencia en las cepas "salvajes". Las cepas resistentes aparecerían, por lo tanto, por presión de selección en el uso de este tipo de antibióticos. En este aspecto se debe destacar que existen reportes sobre la aparición, a nivel nacional, de resistencia a quinolonas en cepas de *Salmonella*.¹⁰⁸ La diferencia en la sensibilidad para el caso de TMS podría ser explicado debido a que sólo el hospital 1 presentó valores de resistencia semejantes a los del programa SIR.

Proteus mirabilis

Dentro de las enterobacterias, las especies de *Proteus* son el segundo agente etiológico más frecuentemente aislado en los laboratorios (secundario sólo a *E. coli*). Esta elevada frecuencia es atribuible casi por completo a la tendencia de estas bacterias a colonizar e infectar el tracto urinario, al punto de que hasta el 10% de todas las ITU no complicadas son producidas por *P.mirabilis*.⁹⁴

Por idénticas razones que para *K. pneumoniae*, se graficaron las resistencias globales de la ciudad vs. SIR para los pacientes ambulatorios (GRAFICO N° 10) y para los internados (GRAFICO N° 12). Para los internados se discriminaron, además, los valores por institución (GRAFICO N° 11). En este último caso, debido a que el Hospital 3 reportó un número muy bajo de aislamientos de esta especie para el período estudiado, no se representó gráficamente.

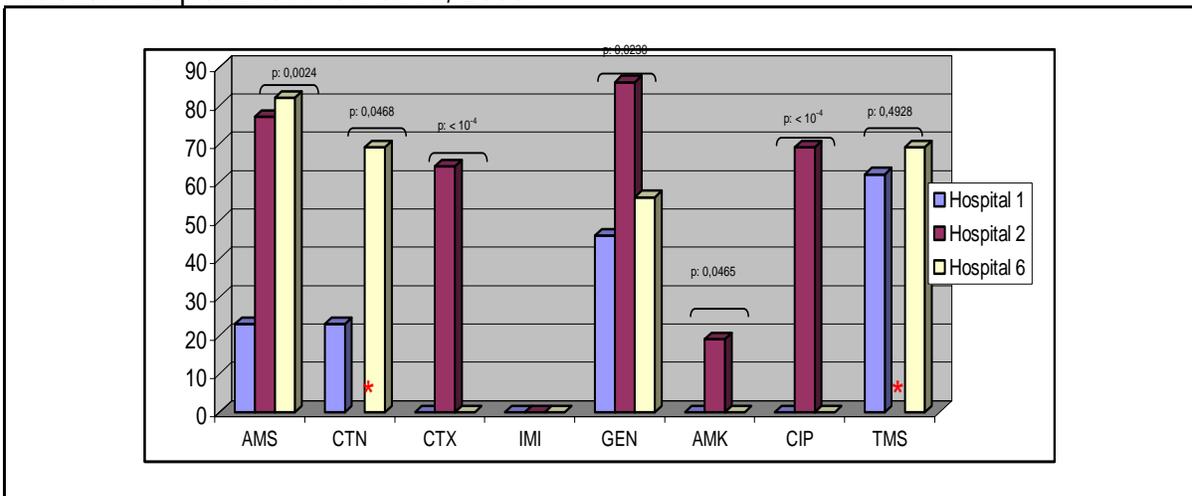
GRAFICO N° 10: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Proteus mirabilis* a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe y los valores obtenidos por el Programa Nacional SIR para Argentina. Pacientes no hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Sistema Informático de Resistencia (SIR), análisis de prevalencia del año 2000, Subcomisión de Antimicrobianos, SADEBAC, AAM y Grupo SIR.

Sólo se detectaron diferencias muy significativas para GEN, siendo más elevadas las correspondientes a Santa Fe, posiblemente por selección de cepas por exceso en el uso de ATB.

GRAFICO N° 11: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Proteus mirabilis* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe. Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.

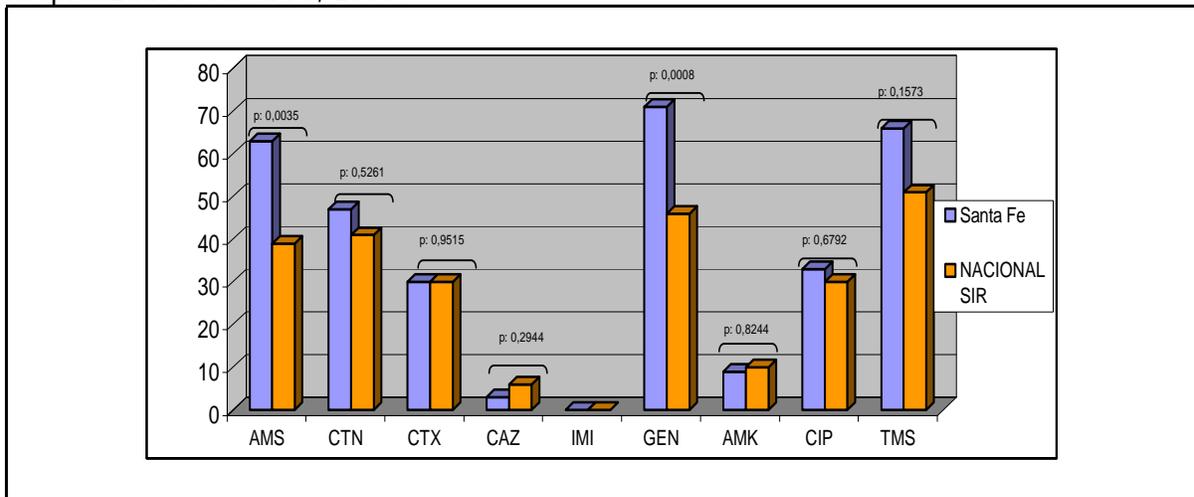


* Número de cepas totales menor de 10: no se informa porcentaje de resistencia

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

Salvo para TMS, se detectaron diferencias en los valores de resistencia del resto de los antibióticos, las que fueron estadísticamente significativas para CTN y los aminoglucósidos (GEN y AKM) y muy significativas para los demás.

GRAFICO N° 12: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Proteus mirabilis* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe y los valores obtenidos por el Programa Nacional SIR para Argentina. Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Sistema Informático de Resistencia (SIR), análisis de prevalencia del año 2000, Subcomisión de Antimicrobianos, SADEBAC, AAM y Grupo SIR.

Al efectuar la comparación entre los valores de la ciudad y los correspondientes a SIR (GRAFICO N° 12) sólo hubo diferencias estadísticamente muy significativas para AMS y GEN. Responsables de estas diferencias fueron los valores más elevados que se detectaron en los Hospitales 2 y 6.

Estudios llevados a cabo, a nivel nacional,¹⁴ reportaron resistencias importantes a AMS, CTN y las cefalosporinas de espectro extendido.

Pseudomonas aeruginosa

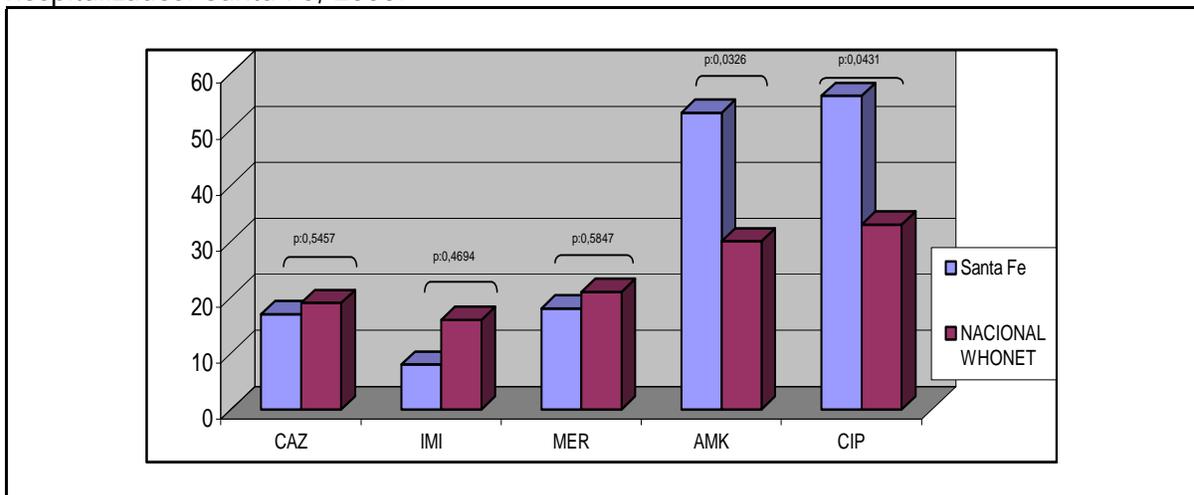
Pseudomonas aeruginosa es un microorganismo patógeno oportunista. Habita naturalmente en el agua dulce, suelo y vegetales. Sobrevive fácilmente en ambientes húmedos, soluciones antisépticas, jabones, agua para diálisis, respiradores, etc. No forma

parte del ecosistema bacteriano humano, pero puede colonizarlo, fundamentalmente a pacientes internados y/o inmunocomprometidos. Es uno de los agentes etiológicos de las ITU a considerar, ya que encuentra un ambiente muy favorable para su supervivencia y desarrollo en las sondas vesicales.

Presenta resistencia natural a numerosos antimicrobianos y resistencia adquirida a través de diferentes mecanismos, entre los que se destacan los enzimáticos.

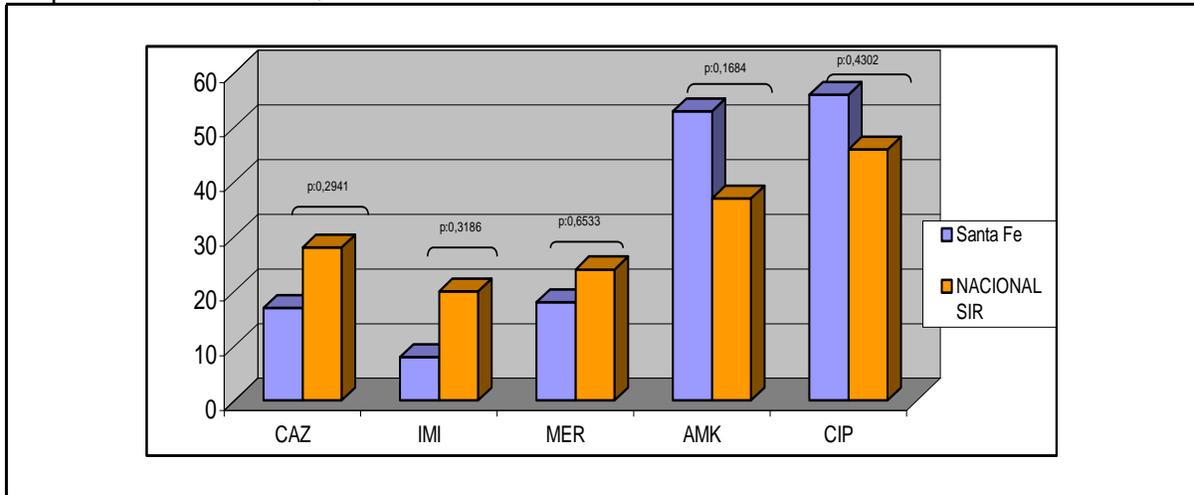
Los GRAFICOS N° 13 y 14 representan, para pacientes internados, las resistencias comparadas entre el promedio de los valores de Santa Fe y los correspondientes a los programas WHONET y SIR, respectivamente.

GRAFICO N° 13: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe y los valores obtenidos por el Programa WHONET para Argentina. Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Informe anual regional de los países participantes en la red de monitoreo/vigilancia de la resistencia de los antibióticos. Argentina (www.paho.org/sapanish/ad/dpc/cd/amr_santa_cruz_arg.pdf)

GRAFICO N° 14: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe y los valores obtenidos por el Programa Nacional SIR para Argentina. Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Sistema Informático de Resistencia (SIR), análisis de prevalencia del año 2000, Subcomisión de Antimicrobianos, SADEBAC, AAM y Grupo SIR.

Se ha descrito para este microorganismo, un elevado porcentaje de resistencia a los aminoglucósidos que se asocia con la resistencia a otros antibióticos.^{90, 106}

En este caso se detectaron diferencias estadísticamente significativas para AMK y CIP (GRAFICO N° 13). La resistencia de *P. aeruginosa* a las quinolonas fluoradas, se debe fundamentalmente a la alteración de la conformación del sitio blanco (ADN girasa). Diferentes autores han reportado, con preocupación, valores de resistencia a CIP. Gordon y col.⁹⁶ describen, para Latinoamérica el 55 % de resistencia en las cepas aisladas a partir de urocultivos, mientras que Bantar y col. detectaron, para Argentina, alrededor del 40%.¹⁴

Para el caso de AKM los valores más elevados correspondientes a Santa Fe, podrían deberse a una selección de cepas resistentes, debido al exceso en el uso de este tipo de antibióticos; al respecto, se debe recordar que los mecanismos de resistencia más importantes se deben a la actividad enzimática.⁹⁰

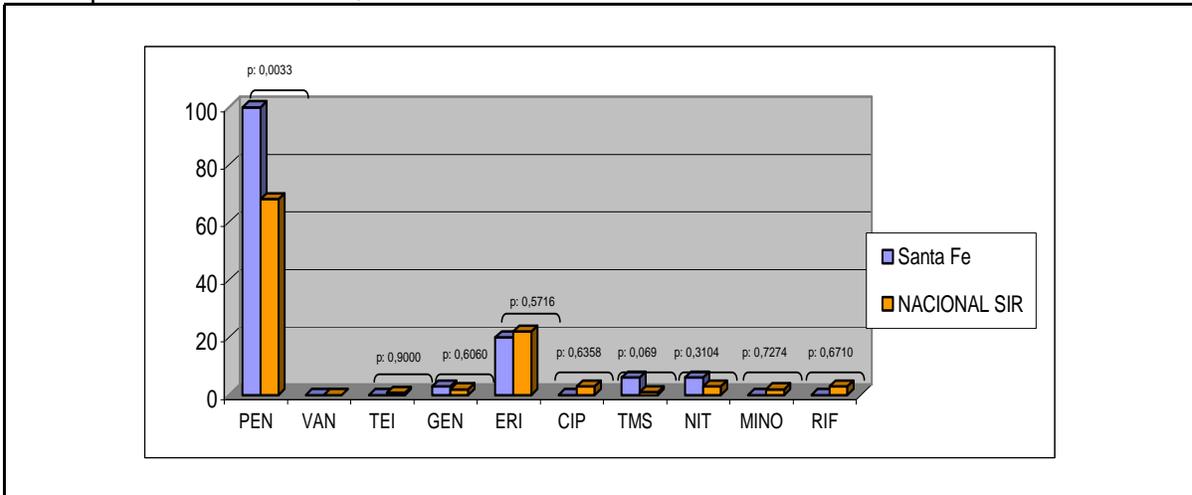
Otros agentes etiológicos de las ITU, son los cocos Gram Positivos. Dentro de este grupo, como ya se mencionó, se destacan por su relevancia *Staphylococcus saprophyticus* y los enterococos.

Staphylococcus saprophyticus

Esta especie, es una de las once en que se subdividen los estafilococos coagulasa negativa.¹⁰⁹ Conjuntamente con *S. epidermidis* constituyen las dos especies capaces de producir infección en el hospedador humano. Es un patógeno urinario verdadero, pudiendo causar enfermedad en el tracto urinario alto y bajo y es el segundo agente etiológico, en orden de frecuencia de aparición, en orinas de mujeres jóvenes en período sexualmente activo.⁹⁴

Sobell y col.⁹⁴ describen que todas las ITU debidas a esta bacteria son extrahospitalarias. En base a estas consideraciones en este trabajo, sólo se tuvieron en cuenta las resistencias correspondientes a pacientes ambulatorios (GRAFICO N° 15).

GRAFICO N° 15: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Staphylococcus saprophyticus* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe y los valores obtenidos por el Programa Nacional SIR para Argentina. Pacientes no hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Sistema Informático de Resistencia (SIR), análisis de prevalencia del año 2000, Subcomisión de Antimicrobianos, SADEBAC, AAM y Grupo SIR.

No se observaron diferencias entre las resistencias, con excepción de las correspondientes a PEN, siendo más elevada en Santa Fe. Esto podría deberse a la presencia de un mayor número de cepas productoras penicilinas 2a, inhibible por el ácido clavulánico, lo que, a su vez sería coincidente con los reportes que hablan de que, actualmente, el 95 % de los estafilococos son resistentes a las penicilinas.⁹⁵

Es importante destacar que el total de cepas analizadas, en la ciudad de Santa Fe, resultaron sensibles a los glicopéptidos (VAN y TEI)

Enterococcus faecalis

Los **enterococos**, se caracterizan por presentar resistencia natural y adquirida a numerosos antibióticos. Según los informes de WHONET, en las instituciones nosocomiales de Argentina, el género *Enterococcus* ocupa el 6° lugar en orden frecuencia como agente etiológico de enfermedades, luego de *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* y

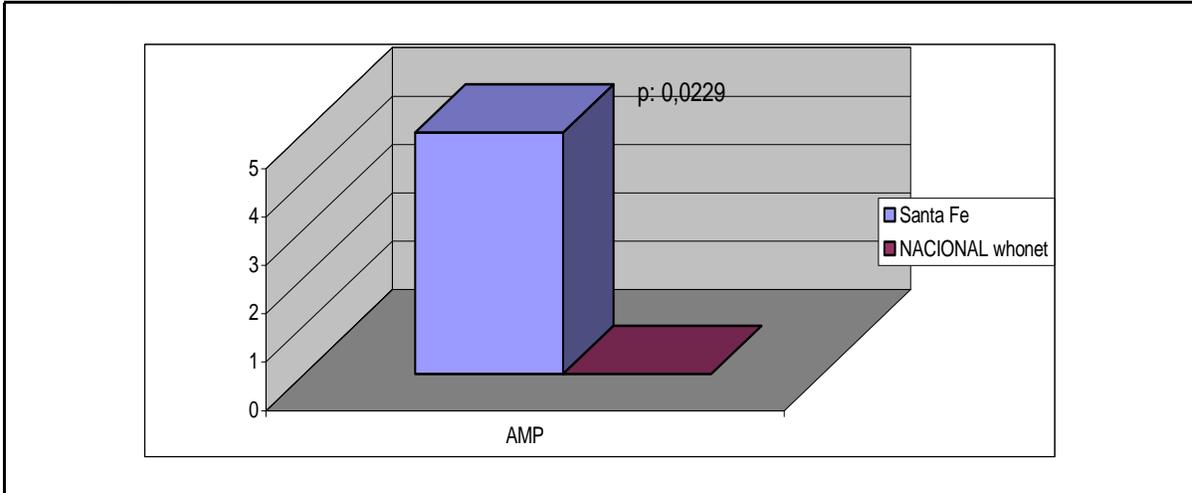
estafilococos coagulasa negativa. El 90% de los aislados, casi todos de orina, correspondería a *E. faecalis* y el 10% a *E. faecium*.¹¹⁰

Sobell y col.⁹⁴ informan que el 2-3% de las ITU en mujeres sanas, sin anomalía estructural, son debidas a *E. faecalis*, frecuencia que se eleva ligeramente durante el embarazo o cuando son pacientes con medicación profiláctica con antibióticos, como por ejemplo TMS, a los que son resistentes. En infecciones mixtas en pacientes sondados, puede aparecer en mayor proporción. Se asocia fundamentalmente con ITU en hombres, probablemente con problemas de próstata. Son naturalmente resistentes a las cefalosporinas de 1ª, 2ª y 3ª generación.

Rutinariamente se aconseja chequear la sensibilidad a AMP, VAN, CIP, TET y NIT.⁹⁵

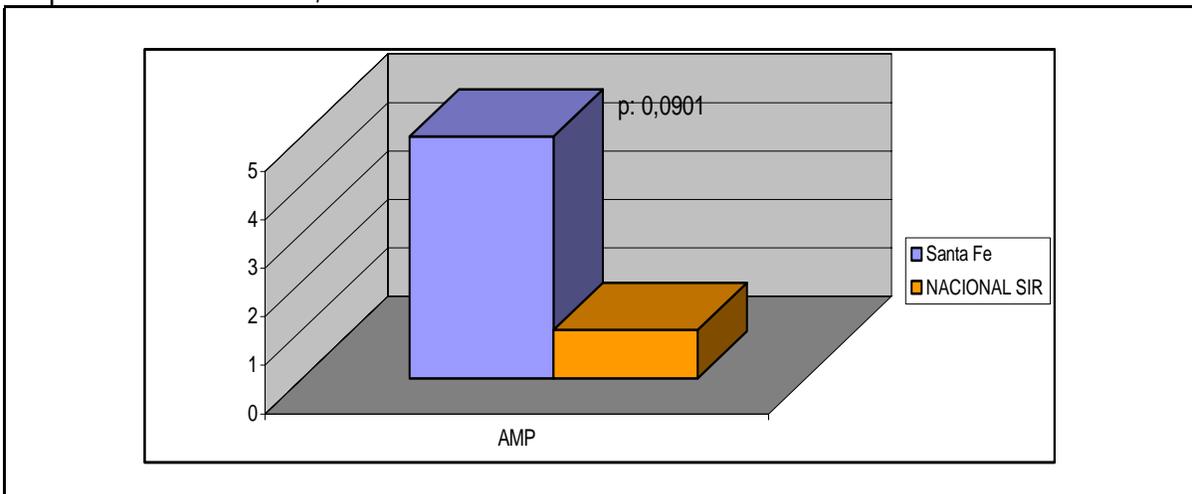
En los GRAFICOS N° 16 y 17 se observan las resistencias comparadas entre los valores obtenidos para AMP para la ciudad y los valores nacionales obtenidos por los programas WHONET y SIR. Es necesario tener presente que, hasta la fecha no se han detectado *E. faecalis* resistentes a AMP, a diferencia de lo que sucede con *E. faecium*^{14, 110}, por lo que la resistencia hallada (Santa Fe y SIR) podría deberse a un error en la identificación de la especie.

GRAFICO N° 16: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Enterococcus faecalis* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe y los valores obtenidos por el Programa WHONET para Argentina. Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Informe anual regional de los países participantes en la red de monitoreo/vigilancia de la resistencia de los antibióticos. Argentina (www.paho.org/sapanish/ad/dpc/cd/amr_santa_cruz_arg.pdf)

GRAFICO N° 17: Comparación entre la resistencia (expresada en porcentajes, con un intervalo de confianza del 95%) a los antibióticos en cepas de *Enterococcus faecalis* aisladas a partir de urocultivos procesados en instituciones nosocomiales de la ciudad de Santa Fe y los valores obtenidos por el Programa Nacional SIR para Argentina. Pacientes hospitalizados. Santa Fe, 2000.



Fuente: Elaboración propia en base a datos de los registros de los laboratorios de los Hospitales 1, 2, 3 y 6 y del Sistema Informático de Resistencia (SIR), análisis de prevalencia del año 2000, Subcomisión de Antimicrobianos, SADEBAC, AAM y Grupo SIR.

A modo de síntesis

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 destaca:

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, *S. saprophyticus* mostró menos del 10% de resistencia para TMS y GEN, no habiéndose detectado resistencia para CIP, VAN, TEI, 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.

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.

Relación entre las variables “consumo” y “resistencia”

Tal vez ningún otro factor es más importante en el desarrollo de la resistencia a los antibióticos que el uso de los antimicrobianos en los hospitales. Acerca del tema, McGowan,¹¹¹ en 1983, demostró una clara asociación entre el uso de estos compuestos y la resistencia a los mismos. Sin embargo, la mayoría de los veintidós estudios analizados correspondieron a investigaciones llevadas a cabo en un sólo hospital, lo que no necesariamente representaría lo que sucede en otras instituciones.

Trabajos llevados a cabo por otros autores también han demostrado que los cambios en el uso de los antimicrobianos se asocian a cambios en la resistencia¹¹² aunque también se puso en evidencia que la relación entre estas dos variables no necesariamente se mantiene para todas las duplas antibiótico/patógeno.¹¹³

Resultados del primer análisis

En las TABLAS N° 11 y 12 se indican las DDD/100 camas-día utilizadas de distintos antibióticos inyectables y los porcentajes de resistencia de *E. coli* y de *P. aeruginosa*, a dichos antibióticos.

TABLA N° 11: Consumo de antibióticos y niveles de resistencia a dichos antibióticos, de *Escherichia coli* aislada de los urocultivos. Pacientes hospitalizados. Ciudad de Santa Fe. Año 2000

Antibiótico	Consumo (DDD/100 camas- día)	Resistencia (%)
cefalotina	5,712	52
cefotaxima	2,923	7
imipenem	0,277	0,76
amikacina	2,172	4
gentamicina	7,800	13

Fuente: Elaboración propia con datos de los registros de los Hospitales 1, 2, 3, 4, 5, y 6.

TABLA N° 12: Consumo de antibióticos y niveles de resistencia a dichos antibióticos, de *Pseudomonas aeruginosa* aislada de los urocultivos. Pacientes hospitalizados. Ciudad de Santa Fe. Año 2000

Antibiótico	Consumo (DDD/100 camas- día)	Resistencia (%)
ceftazidima	0,701	17
imipenem	0,277	8
amikacina	2,172	53

Fuente: Elaboración propia con datos de los registros de los Hospitales 1, 2, 3, 4, 5, y 6.

Los resultados de los análisis estadísticos aplicados a los datos de las TABLAS N° 11 y 12 permiten afirmar que existen correlaciones significativas entre las variables "consumo" y "resistencia" tanto para *E. coli* como para *P. aeruginosa*. (TABLA N° 13).

Es importante destacar que *E. coli* es la bacteria más frecuentemente hallada en los urocultivos provenientes de pacientes ambulatorios y hospitalizados, mientras que *P. aeruginosa* es representativo del grupo de bacterias que más frecuentemente enferma a los pacientes hospitalizados y crónicos y que se caracteriza por presentar elevada resistencia (natural y adquirida) a los antibióticos.

TABLA N° 13: Relación entre "consumo" y "resistencia" para *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Pacientes hospitalizados. Santa Fe. Año 2000

Microorganismo	$r_s^{(a)}$	Valor P exacto
<i>Escherichia coli</i>	0,900	0,037*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 ^(b)	--

(a) Coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman

(b) En el caso de correlación no paramétrica que alcanza su máximo valor (1), no se calcula el valor P asociado a la misma.

Resultados del segundo análisis

En la TABLA N° 14 se registran los consumos de antibióticos inyectables expresados en DDD/100 camas-día y los niveles de resistencia de los bacilos Gram negativos más frecuentemente aislados de los urocultivos de los pacientes hospitalizados. En rojo se señalan los niveles de resistencia más elevados para cada uno de los antibióticos.

TABLA N° 14: Consumo de antibióticos y niveles de Resistencia hallados en bacterias aisladas en urocultivos. Pacientes hospitalizados en la ciudad de Santa Fe

Antibiótico	Consumo DDD/100 camas-día	<i>Escherichia coli</i> Resistencia (%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Resistencia (%)	<i>Proteus mirabilis</i> Resistencia (%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Resistencia (%)
cefalotina	5,712	52,29	74,19	47,06	NA
cefotaxima	2,923	6,93	60,98	30,19	NA
ceftazidima	0,701	2,05	60	3,33	16,67
imipenem	0,277	0,76	0	0	8
gentamicina	7,800	12,77	61,70	70,77	NA
amikacina	2,172	3,82	51,16	9,09	53

NA: No analizado

Fuente: Elaboración propia con datos de los registros de los Hospitales 1, 2, 3, 4, 5, y 6.

De la observación de la tabla surge que *K. pneumoniae* fue la bacteria que presentó mayor resistencia a los antibióticos (con excepción de IMI y GEN), existiendo una correlación significativa entre el "consumo" y la "resistencia" ($r_s = 0,889$; $P = 0,019$).

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 175 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.¹¹⁴

El análisis farmacoeconómico de los antibióticos puede categorizarse en tres niveles.¹¹⁵

- 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, preparación y administración del antibiótico. Excluye costos de internación.
- Nivel III: **Costos de la antibióticoterapia 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.

En la TABLA N° 15 se presentan los agentes etiológicos (bacterias) hallados en los hemocultivos de los niños internados en el Servicio de Neonatología, entre 1999 y 2001, y su frecuencia de aislamiento, clasificándolos, según las pautas establecidas anteriormente, en "sensibles" y "resistentes".

TABLA N° 15: Frecuencia de cepas aisladas de la sangre de niños con episodios de sepsis. Servicio de Neonatología, Hospital 1. Años 1999-2000-2001

MICROORGANISMOS	CEPAS SENSIBLES N°	CEPAS RESISTENTES N°
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	18	123
<i>S. aureus</i>	4	5
TOTAL <i>Staphylococcus spp</i>	22	128
<i>Pseudomonas spp</i>	10	4
<i>Acinetobacter spp</i>	2	3
TOTAL B GN NF ⁽¹⁾	12	7
<i>Klebsiella spp</i>	17	23
<i>Enterobacter spp</i>	1	6
<i>Serratia spp</i>	5	2
<i>Escherichia coli</i>	4	1
TOTAL B GN F ⁽²⁾	27	32
TOTAL	61	167

(1) B GN NF: Bacilo Gram negativo no fermentadores de glucosa

(2) B GN F: Bacilo Gram negativo fermentadores de glucosa

Fuente: Elaboración propia con datos de los registros del laboratorio del Hospital 1.

El gasto en antibióticos para tratar los episodios infecciosos ocasionados por los microorganismos señalados, se indica en la TABLA N° 16. 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 Neonatología⁷¹, 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.

TABLA N° 16: 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)
<i>Staphylococcus spp</i>	0,70 ⁽¹⁾	15.4	9 ⁽²⁾	1152
<i>Serratia spp</i>	3,29 ⁽³⁾	16,44	78,8 ⁽⁵⁾	157,6
<i>Enterobacter spp</i>	3,29 ⁽³⁾	3,29	78,8 ⁽⁵⁾	472,8
<i>Klebsiella spp</i>	1,71 ⁽⁴⁾ /3,29 ⁽³⁾	41,71	78,8 ⁽⁵⁾	1812,4
<i>Escherichia coli</i>	1,71 ⁽⁴⁾	6,85	78,8 ⁽⁵⁾	78,8
<i>Acinetobacter spp</i>	7.65 ⁽⁶⁾	15.3	78,8 ⁽⁵⁾	236,4
<i>Pseudomonas spp</i>	7.65 ⁽⁶⁾	76.5	78,8 ⁽⁵⁾	315,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	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.

Cabe aclarar que para el caso de *Staphylococcus spp*, si bien el cálculo del gasto se realizó considerando distintos antibióticos según la susceptibilidad (sensible o resistente), en la práctica todos los niños con sepsis debido a este microorganismo fueron tratados con vancomicina (información recibida de los profesionales del Servicio), lo cual significa que el gasto en antibióticos en el Servicio de Neonatología fue aún mayor al determinado. Al respecto Storch y col. señalan que en hospitales con endemias para *S. aureus* meticilino resistente, en pacientes de alto riesgo, puede ser necesario el uso de vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia nosocomial, hasta que la identidad y susceptibilidad del microorganismo pueda ser determinada.¹¹⁶

En la TABLA N° 17 se presentan resultados del análisis estadístico efectuado sobre el total de cepas sensibles y de las resistentes.

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 ($P < 10^{-3}$).

TABLA N° 17: 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

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 N° 17) 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.¹¹⁷

Por su parte, Abramson y col 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.⁶⁰ Otros autores han reportado que, además, *S. aureus* meticilino resistente ha causado más muertes (21% versus 8%).⁵⁷

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.⁵⁶

CONCLUSIONES

Se quiere más aquello que se ha conseguido con mucha fatiga.

Aristóteles

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 las cepas de *Staphylococcus saprophyticus* analizadas resultó resistente a 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. 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 significativa positiva 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.

REFLEXIONES FINALES

La potencia intelectual de un hombre se mide por la dosis de humor que es capaz de utilizar.

Friedrich Nietzsche

Reflexiones finales

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 tienen 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,
- mejoramiento 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.

BIBLIOGRAFIA

Sólo es útil el conocimiento que nos hace mejores.

Sócrates

Bibliografía

- ¹ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. "La OMS pide acción sobre la difusión de enfermedades farmacorresistentes". Boletín de Medicamentos Esenciales. (20), 1995.
- ² CONSEJO DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS DE ESPAÑA. "Declaración de la Agrupación Farmacéutica Europea (PGEU). Control de los antibióticos". Farmacéuticos (237), 2000.
- ³ ORGANIZACION 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.
- ⁴ KUMAR A. "Microbbial resitance to drugs – a universal problem in urgent need of a comprehensive approach". Natl Med J India 10 (5): 221-4, 1997.
- ⁵ 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.
- ⁶ BARBOSA T M, LEVY S B. "Antibiotic Use and Resistance: WhatLies Beneath". APUA Newsletter. Alliance for the prudentuse of antibiotics 19(1):1-3, 2001
- ⁷ GERVAS J. "La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública". Economía y Salud. Boletín Informativo. Asociación Economía de la Salud. Madrid. (35), 1999.
- ⁸ "¿Cómo Hacer Frente al Aumento de la Resistencia a los Antibióticos?" http://medscape.elmundo.es/medscape/clinicas/16/clinicas_16.html, 2000.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.

¹¹ APUA, OPS, API, AMIMC. "Declaración de Guadalajara para Combatir la Resistencia a los Antimicrobianos en América Latina". En: Xº Congreso Panamericano de Infectología, 2001.

¹² SALVATIERRA – GONZÁLEZ R, GUZMÁN – BLANCO, M. "Conferencia Panamericana de Resistencia Antimicrobiana en las Américas". Rev Panm Infectol Supl 1: 1-5, 1999.

¹³ Censo Nacional de Población, Hogares y Vivienda 2001. IPEC-INDEC (resultado preliminar).

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

¹⁷ CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS DE ESPAÑA "Farmacoeconomía. Utilización racional de los antibióticos". Panorama Actual del Medicamento. 24 (232):1-6, 2000.

¹⁸ "Antibiotic control methods help to lower resistance. Monitoring antimicrobial use and educating both practitioners and patients may enhance susceptibility". Infect Dis news. August, 1998

¹⁹ LIPSITCH M, SAMORE MH. "Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance: Population perspective". Emerg Infect Dis 8 (4):347-54, 2002.

-
- ²⁰ MONRROE S, POLK R. "Antimicrobial use and bacterial resistance". *Curr Opin Microbiol* 3(5):496-501, 2000.
- ²¹ JASOVICH A, PRIETO S, CURCIO D, BELLONI C. "Dilema en el uso de los antibióticos: consumo, costo y calidad". *Salud para todos* 9(93): 8-12, 2001.
- ²² OKEKE IN, LAMIKANRA A, EDELMAN R. "Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries". *Emerg Infect Dis* 5:18-27, 1999.
- ²³ CASELLAS JM, GUZMAN-BLANCO M, PINO ME. "The sleeping giant: antimicrobial resistance". *Infect Dis Clin North Am* 8:29-45, 1994.
- ²⁴ ALIANZA PARA EL USO PRUDENTE DE LOS ANTIBIÓTICOS (Capítulo Argentino) Primer foro multidisciplinario para la contención de la resistencia microbiana y el uso prudente de los antimicrobianos. Sociedad Argentina de Infectología. Buenos Aires, 2001.
- ²⁵ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Containing Antimicrobial Resistance: Review of the Literature and Report of Who Workshop on the Development of a Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance*. Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/emc>, 1999.
- ²⁶ MC GOWAN JE. "Economic Impact of Antimicrobial Resistance". *Emerg Infect Dis* 7(2): 286-92, 2001.
- ²⁷ ROSENTHAL VD, GUZMAN S, MIGONE O. Costos y días extra de las infecciones nosocomiales en unidades de cuidados intensivos en Argentina. Casos apareados en una cohorte prospectiva". En: IV Congreso Panamericano de Control de Infecciones y epidemiología hospitalaria. Cancún, Q Roo. Trabajo Científico D-58, 2002.
- ²⁸ BAKSAAS I, LUNDE KM. "National Drug policies: The need for drug utilization studies". *Trends in Pharmacological Sciences TIPS* 7: 331-34, 1986.

-
- ²⁹ BUSTO UE, NARANJO CA "Utilización de Medicamentos". En Naranjo C, Souich P, Busto U ed. Métodos en Farmacología Clínica. 351-65, 1992.
- ³⁰ ENGEL A, SIDERIUS P. "The consumption of drugs: report on a study. 1966-1967". Documento EURO 3101. Copenhague. WHO Regional Office for Europe 1-98, 1968.
- ³¹ BERGMAN U, GRIMSSON A, WALIKA AHW, WESTERHOLM B eds. "Studies in drug utilization: methods and applications". WHO Ref Publ Euro Ser 8: 1-1850, 1984
- ³² CAPELLA D, LAPORTE JR,. "Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos". En Principios de epidemiología del medicamento. Editorial Salvat. Barcelona 67-93, 1993.
- ³³ CAPELLA D. "Descriptive tools and análisis". En Dukes MNG, ed. Drug utilization studies: methods and uses. Copenhague. WHO Regional Office for Europe, 1993.
- ³⁴ BAKAAS I, LUNDE PKM. "Drug utilization: pharmacokinetics in the community". Trends Pharmacol Sci 2-2: V-VII, 1981.
- ³⁵ Guidelines for DDD. Oslo. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology y Nordic Council on Medicine, 1.991.
- ³⁶ BERGMANU, CHRISTENSON I, JANSSON B, WIHOLM BE. "Auditing hospital drug utilisation by means on defined daily doses per bed-day. A methodological study". Eur J Clin Pharmacol 17: 183-87, 1.980.
- ³⁷ KONEMAN EW, ALLEN SD, JANDA WM, SCHRECKENBERGER PC, WASHINGTON CW. Diagnostic Microbiology. 5º ed. Lippincott. New York, 1997.
- ³⁸ JOKLIK W, WILLET H, AMOS D, WILFERT C Y COL.. Zinsser Microbiología. 20 ed Médica Panamericana. Buenos Aires, 1994.
- ³⁹ COSTA EA, FREYRE LE, GONZÁLEZ AM. Antimicrobianos Bases para una terapéutica racional. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe, 1ª C. Santa Fe, 1991.

⁴⁰ ROSSI MA, GALAS M, CORSO A. XIII Curso intensivo de actualización en antimicrobianos. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS. Dr. Carlos G. Malbrán. Servicio Antimicrobianos, 1999.

⁴¹ TERNOVER FC, MCGOWAN JE, GUEST MD Editors. Infectious Disease Clinics of North America Antimicrobial Resistance. WB Saunders Company. 11:4, 1997.

⁴² WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, 2001.

⁴³ STELLING JM, O'BRIEN TF. "Surveillance of antimicrobial resistance: The WHONET program". Clin Infect Dis 24 (Suppl 1): S157,1997.

⁴⁴ INSTITUTE OF MEDICINE. "Antimicrobial drug resistance: issues and options". Workshop report. Washington. National Academy Press, 1998.

⁴⁵ NATHWANI D, MALEK M. "Cost considerations in the evaluation of new therapies for gram-positive bacteria". Int J Antimicrob Agents 13: 71-8, 1999.

⁴⁶ CHRISCHLLES EA, SCHOLZ DA. "Dollars and sense: a practical guide to cost analysis for hospital epidemiology and infection control". Clinical Performance and Quality Health Care 7: 107-11, 1999.

⁴⁷ MC GOWAN JE. "Economic impact of antimicrobial resistance". Emerg Infect Dis. 7 (2): 286- 92, 2001.

⁴⁸ SORIANO A, MARTINEZ JA, MENSA J, MARCO F, ALMELA M, MORENO-MARTINEZ A, ET AL. "Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia". Clin Infect Dis 30 (abstract), 2000.

⁴⁹ ROGHMANN M, BRADHAM D, SOUTH B, FRIDKIN S, PERL TM. "The clinical and economic impact of antimicrobial drug resistance on nosocomial bloodstream infections". Infect Control Hosp Epidemiol (abstract), 2000.

- ⁵⁰ VANHEMSP, LEPAPE A, SAVEY A, JAMBOU P, FABRY J. "Nosocomial pulmonary infection by antimicrobial-resistant bacteria of patients hospitalized in intensive care units: risk factors and survival". J Hosp Infect 45 (abstract), 2000.
- ⁵¹ SIMOR AE, KIM T, OH PI. "The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals". Infect Control Hosp Epidemiol (abstract), 2000.
- ⁵² HARTHUG S, EIDE GE, LANGELAND N. "Nosocomial outbreak of ampicillin resistant *Enterococcus faecium*: risk factors for infection and fatal outcome". J Hosp Infect 45 (abstract), 2000.
- ⁵³ BHAVNANI SM, DRAKE JA, FORREST A, DEINHART JA, JONES RN, BIEDENBACH DJ, ET AL. "A nationwide, multicenter case-control study comparing risk factors, treatment and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia". Diagn Microbiol Infect Dis 36 (abstract), 2000.
- ⁵⁴ FEIKIN DR, SCHUCHAT A, KOLCZAK M, BARRETT NL, HARRISON LH, LEFKOWITZ L, ET AL. "Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997". Am J Public Health 90 (abstract), 2000.
- ⁵⁵ GARBUTT JM, VENTRAPRAGADA M, LITTENBERG B, MUNDY LM. "Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia". Clin Infect Dis 30 (abstract), 2000.
- ⁵⁶ CARMELLI Y, TROILLET N, KARCHMER AW, SAMORE MH. "Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*". Arch Intern Med 159 (abstract), 1999.
- ⁵⁷ RUBIN RJ, HARRINGTON CA, POON A, DIETRICH K, GREENE JA, MOIDUDDIN A. "The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals". Emerg Infect Dis 5 (abstract), 1999.

-
- ⁵⁸ WEINGARTEN CM, RYBACK MJ, JAHNS BE, STEVENSON JG, BROWN WJ, LEVINE DP. "Evaluation of *Acinetobacter baumannii* infection and colonization and antimicrobial treatment patterns in an urban teaching hospital" *Pharmacotherapy* 19(9):1080-5, 1999.
- ⁵⁹ GONZÁLEZ C, RUBIO M, ROMERO-VIVAS J, GONZÁLEZ M, PICAZO JJ. "Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms". *Clin Infect Dis* 29 (abstract), 1999.
- ⁶⁰ ABRAMSON MA, SEXTON DJ. "Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs?" *Infect Control Hosp Epidemiol* 20 (abstract), 1999.
- ⁶¹ LISS RH, BATCHELOR FR. "Economic evaluations of antibiotic use and resistance-a perspective: report of Task Force 6. *Rev Infect Dis* 9 (Suppl3): 297-312, 1987.
- ⁶² HARRIS JD, SAMORE M, CARMELI Y. Control group selection in an important but neglected issue in studies of antibiotic resistance". *Ann Intern Med* 133-59, 2000.
- ⁶³ EANDI M, ZARA GP. "Economic impact of resistance in the community". *Internat J Clin Pract* 95 (suppl): 27-38, 1998.
- ⁶⁴ WHO. Índice ATC con DDDs. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, 1999.
- ⁶⁵ SINFUENTES-OSORNIO J, DONÍS-HERNANDEZ J, ARREDONDO-GARCÍA JL y col. "Informe sobre resistencia bacteriana: Estudio piloto en seis centros de México". *Rev. Panam Infectol* 3(1):45-7, 1999.
- ⁶⁶ BAUER AW, KIRBY WM, SHEERRIS JC et al. "Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method". *Am J Clin Pathol* 45:493-6, 1966.
- ⁶⁷ National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test-Sixth Edition, Approved Standard M2-A6. 17(1), 1997.

- ⁶⁸ ALTMAN, D. Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall. London,1991.
- ⁶⁹ SIEGEL, S. Estadística no paramétrica. Ed. Trillas. México,1983.
- ⁷⁰ CONOVER, W. Practical nonparametric statistics. John Wiley and Sons. Nueva York, 1980.
- ⁷¹ FALCÓ O; CARCA S; BARRIONUEVO O. Infecciones Neonatales. En Redondo, F. Claves del Cuidado Intensivo Neonatal. 7: 79-81, 1998.
- ⁷² CANAVOS, G. Probabilidad y Estadística. Aplicaciones y métodos. Mc Graw Hill. México, 1988.
- ⁷³ DAZA RM. "Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria". Inf Ter Nac Salud. 22:57-67, 1998.
- ⁷⁴ MÖLSTAD S, CARS O. "Major change in the use of antibiotics following a Nacional Programe: Swedish Strategic Programme for the Racional Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resitance (STRAMA)" Scand J Infect Dis. 31: 191-5. 1999.
- ⁷⁵ SCHWARTZ B, MAINONS A, MARCY S. "Why do physicians prescribe antibiotics for children with upper respiratory tract infections?" JAMA 279 (11):881-2. 1998.
- ⁷⁶ BAVESTRELLO L, CABELLO A. "Cómo afrontó Chile el uso excesivo de antimicrobianos". En Boletín de Medicamentos Esenciales. OMS. 28-9. 2000.
- ⁷⁷ ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina regional de OMS. Métodos de Farmacología Clínica, 1992.
- ⁷⁸ Ballesteros J, Diaz V. "Utilización de Antiinfecciosos en salas de H.C.FF.AA. Salud Militar. 23 (1), 2001 www.dnsffaa.gub.uy/revista/Vol23/P8a19V23.htm

⁷⁹ LAPORTE JR, TOGNONI G. Principios de Epidemiología del Medicamento, 2 ed. Masson-Salvat. pp 2-23, 1993.

⁸⁰ KNOTHE et al. Amoxicillin. En Drugdesk. Banco de datos Micromedex Inc. Vol 119, 2004.

⁸¹ CHAMBERS HF. "Penicilinas". En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas. Ed. Médica Panamericana. Bs. As. 321-337, 2002.

⁸² KARCHMER A W. "Cefalosporinas". En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas. Ed. Médica Panamericana. Bs. As. 337-358, 2002.

⁸³ LASSUS. "Azithromycin". En Drugdesk. Banco de datos Micromedex Inc. Vol 119, 2004.

⁸⁴ Schonwaid et al. "Azithromycin". En Drugdesk. Banco de datos Micromedex Inc. Vol 119, 2004.

⁸⁵ GIRARD et al. "Azithromycin". En Drugdesk. Banco de datos Micromedex Inc. Vol 119, 2004

⁸⁶ FOULDS et al. "Azithromycin". En Drugdesk. Banco de datos Micromedex Inc. Vol 119, 2004

⁸⁷ MASKETT et al. "Azithromycin". En Drugdesk. Banco de datos Micromedex Inc. Vol 119, 2004

⁸⁸ Banco de datos MICROMEDEX Inc. Vol 119, 2004

⁸⁹ HOOPER DC. "Quinolonas". En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas. Ed. Médica Panamericana. Bs. As. 497-520, 2002.

⁹⁰ OPAL, SM; MAYER KH; MADEIROS AA. "Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos". En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas. Ed. Médica Panamericana. Bs. As 291-311, 2002.

⁹¹ LEVY HARA G, SAVIO E, CASTRO J y col. "Estudio de consumo de antibióticos en Argentina y Uruguay". Re Panam Infectol Suplemento N 1: 6-10, 1999

⁹² GIMÉNEZ A; GIORDANI J; BOTTA C; SALAMAZO M. y col. "Estudio de consumo de antibióticos de hospitales generales de Rosario:1999-2000". V Jornadas de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Ministerio de Desarrollo Social y Salud. Gobierno de Mendoza. 21-23 de setiembre, 2000.

⁹³ SANDER HS; JONES RN; WINOKUR PL; PFALLER MA; DOERN GV. "The SENTRY Study Group Latin America and Barrett T,1999. Antimicrobial Susceptibility of bacterial causing urinary tract infections in Latin America hospitals: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program". Clinical Microbiology and Infection 5, 478-87, 1997

⁹⁴ SOBEL JD, KAYE D. "Infecciones urinarias". En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas. Ed. Médica Panamericana. Bs. As., 2002.

⁹⁵ LURÁ, MC. "Diagnóstico Microbiológico Clínico de las Infecciones Urinarias. En: Diagnóstico Microbiológico Clínico de las Infecciones Urinarias y gastrointestinales". Normas de Referencia. Editado por Federación Bioquímica de la Provincia de Santa Fe. 3-23, 2004

⁹⁶ GORDON KA; JONES RN; SENTRY Participant Group (Europe, Latin America, North America). "Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin america. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program". Diagn Microbiol Infect Dis Apr; 45(4):295-301, 2000.

⁹⁷ BRYCE EA, SMITH JA. "Focused microbiological surveillance and gram-negative beta-lactamase-mediated resistance in an intensive care unit". *Infect Control Hos*16:331-334, 1995

⁹⁸ GAYNES R. "Antibiotic resistance in ICUs: a multifaceted problem requiring a multifaceted solution". *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:328-330, 1995

⁹⁹ YU VL, OAKES CA, AXNICK KJ et al. "Patient factors contributing to the emergence of gentamicin-resistant *Serratia marcescens*". *Am J Med* 44:468-473, 1979

¹⁰⁰ MC GOWAN JE JR, MAY EC, PARROTT PL. "Antimicrobial susceptibility in gram-negative bacteremia: Are nosocomial isolates really more resistant?" *Antimicrob Agents Chemother* 33:1855-1859, 1989

¹⁰¹ CHOW JW, FINE MJ, SHALES DM et al. "*Enterobacter* bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy". *Ann Intern Med* 115:585-90, 1991

¹⁰² COOKE DM, SALTER AJ, PHILLIPS I. "Anticicrobial misuse, antibiotic policies and information resources". *J Antimicrob Chemother* 6:435-43, 1980

¹⁰³ EVANS ME, KORTAS KJ. "Vancomycin use in a university medical center: Comparison with Hospital Infection Control Practices Advisory Comité Guidelines". *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:356-59, 1996

¹⁰⁴ GIACHETTO G, ALVAREZ C, ARNAUD H et al. "Uso de antibióticos en servicios de internación pediátrica". *Rev Med Uruguay* 17: 55-61, 2001

¹⁰⁵ WANG E, EINARSON T, KELLNER J, CONLY J. "Antibiotic prescribing for Canadian Preschool children: evidence of over-prescribing for viral respiratory infections". *Clin Infect Dis* 29:155-60, 1999

¹⁰⁶ STAMM WE, HOOTON TM, JOHNSON JR, JOHNSON C, STAPLETON A, ROBERTS PL, MOSELEY SL, FIHN SD. "Urinary tract infections: From pathogenesis to treatment." *J Infect Dis*, 159:400-6, 1989.

¹⁰⁷ GARY L, PHILLIPS F, PHILLIPS I. Antimicrobial Resistance in Hospital Flora and Nosocomial Infections. *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 2e, edited by C.Glen Mayhall. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1999.

¹⁰⁸ ROSSI, A; TOKUMOTO, M; GALAS, M; SOLOAGA, R; CORSO A. y Red Nacional de Laboratorios que participan en el Programa WHONET. "Vigilancia de la resistencia a los antibacterianos en Argentina. Programa WHONET, 1995-1996" *Rev Panam Salud Pública*, 6(4): 234-41, 1999.

¹⁰⁹ MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R. 2002. Mandell, Douglas and Bennett. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas*. Ed. Médica Panamericana. Bs. As., 2002.

¹¹⁰ Informe anual regional de los países participantes en la red de monitoreo/vigilancia de la resistencia de los antibióticos. Argentina.
www.paho.org/sapanish/ad/dpc/cd/amr_santa_cruz_arg.pdf

¹¹¹ MC GOWAN JE. "Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use". *Rev Dis* 5: 1033-1048, 1983

¹¹² GERDING, DN; LARSON TA. "Resistance surveillance programs and the incidence of gram negative bacillary resistance to Amikacin from 1967-1985". *Am J Med* 80(b) : 22-28, 1986

¹¹³ GAYNES, R. "The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals". En Tenover, FC; McGowan, JE; Guest Editores. *Infectious*

Disease Clinics of North America. Antimicrobial Resistance WB Saunders Company. USA.
11 (4), 1997.

¹¹⁴ HOLMBERG, SD; SOLOMON SL; BLAKE, P. "Health and economic impacts of antimicrobial resistance". Rev Infect Dis. 9:1065-78, 1987

¹¹⁵ GLADEN HE. "Evaluating the Cost – Effectiveness of Treatment with Third Generation Cefalosporins". Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 15: 99-105, 1992.

¹¹⁶ STORCH, GA; RAJAGOPALAN L. "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia in children". Pediatr Infect Dis Jan-Feb; 5(1):59-67, 1986

¹¹⁷ COFSKY R; VANGALA K; HAAG R; RECCO R; MACARIO ELIZABETH, SADHANA S et al. "The Cost of Antibiotic Resistance: Effect of Resistance Among. Infection Control and Hospital Epidemiology". 23 (2), 2002