

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Farmacovigilancia de los antibióticos: estructura del consumo
y mecanismos de control**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Beatriz Pérez Gorricho

Director

Fernando Baquero Mochales

Madrid, 2018

13.473

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



* 5 3 0 9 6 3 4 7 8 X *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FARMACOVIGILANCIA DE LOS ANTIBIOTICOS

ESTRUCTURA DEL CONSUMO Y MECANISMOS DE CONTROL

TESIS DOCTORAL

MARIA BEATRIZ PEREZ GORRICHIO

1 9 8 5

SERVICIO DE MICROBIOLOGIA. HOSPITAL RAMON Y CAJAL. MADRID.

A GUSTAVO

A ANDRES...

A MIS PADRES.

AL HOSPITAL RAMON Y CAJAL POR QUIEN SIENTO
PROFUNDO RESPETO Y CARIÑO, SIN CUYOS MEDIOS
MATERIALES Y HUMANOS, HUBIERA SIDO IMPOSI-
BLE LA CULMINACION DE ESTE TRABAJO.

AGRADECIMIENTOS.

Al Profesor Dr. Perfecto García de Jalón, Catedrático de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid por aceptar la ponencia de esta Tesis.

Al Dr. Fernando Baquero Mochales Director de la Tesis, por la cantidad de horas de trabajo que dedicó. Por su ayuda humana y científica, por su estímulo permanente a la tarea bien hecha, llevada siempre con loable entusiasmo, paciencia y sentido del humor, y sobre todo por su gran afán vocacional de auténtico maestro de la Microbiología.

Al Dr. Emilio Bouza, maestro y buen amigo, sin duda una persona a la que mucho debo en mi profesión, quién me dió el primer estímulo al comienzo de este trabajo.

Al Dr. Luis Buzón Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas por su colaboración como amigo, crítico agudo y consejero, brindándome sin límites el uso de los ordenadores; por sus enseñanzas.

A mis compañeros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas Dres.: Teresa Hellín, Carmen Ezpeleta, José Sanz, Antonio Guerrero, Francisco Parras, Fernando Martínez-Luenga. También a Paloma, María Jesús, Nuncy, Miriam, a las A.T.S. del control B, y en general a todo el equipo "de Infecciosas" del Hospital Ramón y Cajal, por su amistad, sus enseñanzas y estímulo cotidiano.

Al Servicio de Microbiología, por su colaboración desinteresada y por la amistad que no ha hecho más que crecer con la tarea de preparar esta Tesis.

A José Quintela, José Canales y Pérez Priego, de la Sección de Informática del Departamento de Investigación del Centro, por su inestimable ayuda en el tratamiento estadístico y en la aleatoriedad de la auditoría.

A la Biblioteca del Centro, a Fonsi Morán, Concepción Muñoz, M^a Victoria Díaz y Pilar Sanz, por su paciencia y ayuda constante.

A la Industria Farmacéutica, por su colaboración y aportación inestimable de información.

Al Dr. García Iñesta y su equipo de Prestaciones Farmacéuticas, INSALUD, por su colaboración e interés en el trabajo.

Al Dr. Manuel Sagasta Azpeitia, de la Escuela de Investigaciones Agrícolas por su colaboración en los datos correspondientes a este sector.

....Y a todos aquellos que sin nombrarles, han ayudado de alguna forma en este trabajo.



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD

CENTRO ESPECIAL "RAMON Y CAJAL"

DON FERNANDO BAQUERO MOCHALES, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA, JEFE DEL SERVICIO DE MICROBIOLOGIA DEL HOSPITAL RAMON Y CAJAL, de MADRID,

CERTIFICO: Que Dña. MA BEATRIZ PEREZ GORRICO, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado en el Servicio de Microbiología, del Hospital Ramón y Cajal y bajo mi dirección, los trabajos correspondientes a la elaboración de su Tesis Doctoral: "FARMACOVIGILANCIA DE LOS ANTIBIOTICOS: ESTRUCTURA DEL CONSUMO Y MECANISMOS DE CONTROL", durante los años 1983 - 1985.

Y para que conste, firmo la presente certificación en Madrid, a treinta de mayo de mil novecientos ochenta y cinco.

Fernando Baquero

FdO: F. Baquero Mochales.

INDICE.

INTRODUCCION GENERAL	1
MATERIAL Y METODO, RESULTADOS: CAPITULOS DEL I-IV.	4
I: ESTRUCTURA GENERAL DEL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN ESPAÑA.	5
I.1. FUENTES Y METODOS DE OBTENCION DE DATOS.	6
I.1.1. DATOS DE PRODUCCION, EXPORTACION E IMPORTACION.	6
I.1.2. SISTEMA I.M.S.	10
I.1.3. INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD (INSALUD).	12
I.1.4. OTROS DATOS DE ORIGEN OFICIAL.	12
I.1.5. DISCUSION. DOSIS DIARIA DEFINIDA (D.D.D.)	14
I.2. CONSUMO Y COSTES TOTALES DE ANTIBIOTICOS POR AÑO POR GRAMOS Y SUBGRUPOS TERAPEUTICOS EN MEDICINA HUMANA EXTRAHOSPITALARIA.	20
I.2.1. CONSUMO EN UNIDADES-ENVASE POR SUBGRUPOS DE ANTIBIOTICOS (1976-1983).- EVOLUCION.	21
I.2.2. CONSUMO EN GRAMOS POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.	28

I.2.2.1.	ESTIMACION DE CIFRA MEDIA G/ENVASE.	28
I.2.2.2.	CONSUMO EN KG/AÑO POR SUBGRUPO TERAPEUTICOS (1979-1983).	32
I.2.2.3.	EVOLUCION ESTIMADA DE LA D.D.D./1.000 HABITANTES/DIA (1976-1983).	35
I.2.3.	GASTO EN PESETAS POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.	36
I.2.3.1.	GASTO POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.	36
I.2.3.2.	EVOLUCION DEL GASTO (1978-1983) EN RELACION AL CONSUMO.	37
I.3.	CONSUMO Y COSTES DE ANTIBIOTICOS POR AÑO POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS EN EL MEDIO HOSPITALARIO.	40
I.3.1.	CONSUMO EN GRAMOS Y D.D.D. POR SUBGRUPO TERAPEUTICO.	43
I.3.2.	ESTIMACION COMPARATIVA DE COSTES HOSPITALARIOS POR ANTIBIOTICO.	45
I.4.	CONSUMO TOTAL ESTIMADO POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS EN MEDICINA HUMANA.	47
I.4.1.	CONSUMO TOTAL POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.	47
I.4.2.	COMPARACION DEL CONSUMO CON PAISES DEL ENTORNO GEOGRAFICO.	50
I.5.	CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN GANADERIA.	61
I.5.1.	GENERALIDADES.	61
I.5.2.	CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN GANADERIA.	64
I.5.2.1.	PORCINA.	65
I.5.2.2.	AVICOLA.	67
I.5.2.3.	OVINA-BOVINA.	68
I.5.2.4.	CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN PIENSO.	69
I.5.3.	GASTO DE ANTIBIOTICOS EN VETERINARIA.	70
I.5.4.	CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN AGRICULTURA.	71
I.6.	ESTRUCTURA DEL CONSUMO GLOBAL DE ANTIBIOTICOS. CANALES DE DISTRIBUCION.	72

II. FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN ESPAÑA.	79
II.1. ANALISIS GENERAL DE LOS FACTORES.	80
II.2. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS Y MICROBIOLOGICOS.	83
2.1. POBLACION ESTIMADA QUE REQUIERE EL TRATAMIENTO CON ANTIMICROBIANOS.	93
2.2. LA FLORA BACTERIANA Y LA RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS COMO DETERMINANTES DEL CONSUMO (BACTERIAS, CAMBIOS DE FLORA, ETC.).	98
II.3. FACTORES RELACIONADOS CON LAS INDICACIONES Y HABITOS DE PRESCRIPCION.	102
3.1. ANALISIS DE PRESCRIPCIONES POR ANTIBIOTICOS Y POR ENFERMEDADES (I.M.S.).	102
3.2. UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA INDICACION DEL USO DE ANTIBIOTICOS.	128
II.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.	137
4.1. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS Y NUMERO DE ESPECIALIDADES.	137
4.2. SISTEMAS DE MARKETING Y CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.	142
II.5. ASISTENCIA SANITARIA Y CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.	151
III. REPERCUSIONES MEDICAS DEL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.	155
III.1. APARICION DE RESISTENCIAS POR EL USO NO HUMANO DE ANTIBIOTICOS. SU REPERCUSION EN PATOLOGIA HUMANA.	155
III.2. FENOMENOS ADVERSOS (TOXICIDAD, ALERGIA, ETC.).	167

IV. VIGILANCIA CONTROL Y CORRECCION DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS.	176
IV.1. PROGRAMAS DE VIGILANCIA DE CONSUMO Y UTILIZACION.	177
IV.2. AUDITORIA DE ANTIBIOTICOS.	178
IV.3. AUDITORIA DEL HOSPITAL "RAMON Y CAJAL"(CERYC).	180
IV.4. COMPARACION CON OTROS CENTROS NACIONALES.	203
IV.5. MEDIDAS PARA LA CORRECCION DEL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS. POLITICA DE ANTIBIOTICOS A NIVEL HOSPITALARIO Y EXTRA- HOSPITALARIO.	205
IV.6. PROFILAXIS.	210
IV.7. POLITICA DE ANTIBIOTICOS EN GANADERIA.	219
IV.8. PAPEL EN LA CORRECCION DE ANTIBIOTICOS POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS.	223
CONCLUSIONES.	233
BIBLIOGRAFIA.	236

INTRODUCCION GENERAL.

A lo largo de varios años de práctica profesional en la medicina, y en particular en el campo de las enfermedades infecciosas, hemos tenido con frecuencia la impresión de que una parte de los planteamientos diagnósticos y sobretodo terapéuticos con los que trabajamos cada día, se reducen al ámbito de las situaciones concretas, impidiendo llegar a una valoración global de la trascendencia de la actividad médica en el conjunto de las colectividades humanas. Nuestro interés por los problemas que puede presentar el uso de los antibióticos a nivel global, partió de lo que consideramos en un principio el propósito experimental de esta Tesis Doctoral: el análisis de las condiciones del consumo de antibióticos en el medio hospitalario a través de un sistema de vigilancia y control del uso de estos fármacos. Aún cuando este objetivo científico quede en efecto recogido en nuestro actual trabajo, sirvió sobretodo para estimular nuestra curiosidad por el uso global de los antibióticos en nuestro país.

Cuando, para satisfacer esta curiosidad, intentamos la búsqueda de los datos pertinentes, nos encontramos con la sorpresa de la casi total insuficiencia no sólo de cifras y datos sobre este problema, sino sobretodo con la ausencia de cualquier tipo de planteamiento que intentase analizar el consumo de antibióticos en España de forma global, esto es, atendiendo a los muy diferentes aspectos en que este consumo quede enmascarado.

La presente Tesis, es pues sobretodo, un intento de diseñar una visión general sobre el uso de antibióticos, y por tanto abarca materias en cierto modo heterogéneas, pero que tienen en común su importancia como factores que influyen en aquél uso. Inevitablemente todo análisis de estructura como el que aquí proponemos puede llevar a una cierta valoración de los datos obtenidos. Sin embargo, no es nuestro propósito el establecer un juicio acerca de la bondad o el abuso en la utilización de antibióticos en España,

sino sólo intentar precisar los puntos que a nuestro juicio deben ser estudiados con profundidad para poder llegar en el futuro a conclusiones científicas que permitan una futura acción de Farmacovigilancia, estudiando como tal, el conjunto de funciones destinadas a disminuir o limitar los efectos nocivos de los antibióticos. Cuando nos referimos a efectos nocivos en el plano de tipo general en el que nos hemos situado nos referiremos no sólo a los clásicamente conocidos como nocivos (toxicidad, alergia, etc.), sino sobretodo a los efectos nocivos de tipo general y que no pueden ser de muy distinta naturaleza: adquisición progresiva de resistencia en las bacterias, utilización o prescripción inadecuada o gastos abusivos.

En el proceso de búsqueda de datos que pudiesen sostener objetivamente algunas de las impresiones que sobre el uso de antibióticos poseemos como especialistas en Enfermedades Infecciosas, hemos tenido que realizar en múltiples ocasiones una verdadera labor de investigación para llegar a obtener la información a la que aspirábamos. Siempre hemos comenzado por el estudio de la información accesible de tipo oficial, y agotada la misma, hemos tenido que continuar a expensas del estudio de una extensa bibliografía nacional e internacional, y también a través de informes con frecuencia suministrados gracias al apoyo de personas concretas a las que habíamos interesado en nuestra investigación. Como es comprensible por la naturaleza del tema, parte de la información solicitada y/o obtenida ha sido considerada, a nuestro juicio abusivamente, como "reservada" por algunos comunicantes. Sin embargo, la comparación de la información procedente de distintos orígenes, ha permitido en general la obtención de los datos fundamentales sin recurrir a trasgresiones de esta información confidencial.

De lo anterior expuesto se deduce, y a causa de la naturaleza de esta Tesis, la imposibilidad de redactar un capítulo específico de material y métodos, que sin embargo, y donde ello es posible se reflejan dentro del apartado correspondiente a cada capítulo.

En resumen pues, en la presente Tesis quisiera ofrecer un esquema, aún incompleto, de lo que podría llegar a ser un análisis fundamental para la vigilancia del consumo de antibióticos en España. Con frecuencia sólo habremos alcanzado la mera enunciación de los problemas, y pondremos de manifiesto la insuficiencia de los datos disponibles. En este sentido quisiéramos que esta Tesis pudiera tener el valor de servir de estímulo a nuevas investigaciones sobre la estructura del consumo de fármacos en nuestro país.

CAPITULOS I-IV.

I

I. ESTRUCTURA GENERAL DEL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN ESPAÑA.

I.1. FUENTES Y METODOS DE OBTENCION DE DATOS.

I.1.1. DATOS DE PRODUCCION, EXPORTACION E IMPORTACION.

I.1.2. SISTEMA I. M. S.

I.1.3. INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD (INSALUD).

I.1.4. OTROS DATOS DE ORIGEN OFICIAL.

I.1.5. DISCUSION. DOSIS DIARIA DEFINIDA (D.D.D.).

INTRODUCCION.

El mercado mundial de antibióticos, en 1984, se estima en alrededor de 10 billones de dólares (10.000 millones de dólares). Si esta cantidad, difícil de imaginar, fuera distribuída entre la población mundial, nos daría un promedio de 2.10 dólares al año (aproximadamente 300 pesetas). Esta es la cantidad aproximada que cada individuo en el mundo paga en promedio por el uso de preparados conteniendo antibióticos.

Entre 1980 y 1984 el mercado mundial de antibióticos subió en más del 28 %, mientras que la población mundial creció en un 7.2 %. Estos valores, claramente desviados a favor de la producción, podrían indicar que el acceso a los antibióticos, en la población mundial es cada vez mayor. (Fuente: I.M.S., Preliminary Report of the Worldwide Symposium of Antibiotics, 1984).

La producción mundial de antibióticos fue en 1980 de 25.000 toneladas (1), concentrándose fundamentalmente en la producción de penicilinas (17.000 toneladas), seguida por la tetraciclina (5.000 toneladas), cefalosporinas (1.200 toneladas) y eritromicina (800 toneladas/año). La capacidad de producción de penicilinas es suficiente como para tratar al menos una vez al año a cada individuo que habita la Tierra. En 1980, cantidad total de penicilina producida por persona fue de aproximadamente 3.85 gramos, siendo algo menor para la tetraciclina y mucho menor para el resto de los antibióticos.(TABLA I).

TABLA I . PRODUCCION MUNDIAL DE ANTIBIOTICOS. CANTIDAD QUE LE
CORRESPONDERIA A CADA INDIVIDUO. (1, 2)

TIPO DE DROGA	CANTIDAD (toneladas)	AÑO	GRAMOS/PERSONA
PENICILINA	14.800	78	3.51
PENICILINA	17.000	80	3.85
TETRACICLINAS	5.000	80	1.13
CEFALOSPORINAS	1.200	80	0.27
ERITROMICINAS	800	80	0.18

Las cifras que acabamos de mencionar nos fuerzan a considerar necesariamente la importancia que sobre la biosfera debe tener este nivel de producción. Considerando que se producen 25.000 toneladas al año de antibióticos, y que estos son activos a concentraciones tan bajas como de 0.5 mg/lt, la cantidad producida cada año sería suficiente para cubrir toda la superficie de la Tierra con una capa de 1 cm de espesor que contuviese actividad antibiótica suficiente para inhibir el desarrollo bacteriano. (Producción=25.000 ton = 2.5×10^{16} µg. Extensión de la Tierra = $510.000.000 \text{ Km}^2 = 5 \times 10^{16} \text{ cm}^2$).

A lo largo de este capítulo, intentaremos presentar los datos estimativos sobre el consumo de antibióticos en nuestro país en términos cuantitativos a partir de los datos con frecuencia incompletos y confusos disponibles, así como comparar los mismos con los que pueden obtenerse de otros países. No se pretende aquí llevar a cabo ninguna evaluación crítica de las razones del consumo ni siquiera de su justificación, lo que será analizado en capítulos siguientes. Hemos de adelantar que dichas evaluaciones críticas son muy difíciles de realizar dada la ausencia de datos fiables a nivel nacional y mundial sobre la prevalencia de las enfermedades que deben ser tratadas con antibióticos. En este sentido los datos que ofrecemos a continuación tienen sobretodo un valor de carácter descriptivo sobre la presencia en nuestro entorno de unos determinados volúmenes de consumo de sustancias antimicrobianas.

I.1. FUENTES Y METODOS DE OBTENCION DE DATOS.

I.1.1. DATOS DE PRODUCCION, EXPORTACION E IMPORTACION.

ESTIMACION DEL CONSUMO A TRAVES DATOS DE LOS MINISTERIOS DE INDUSTRIA Y COMERCIO (DIRECCION GENERAL DE ADUANAS).

Se puede realizar una estimación sobre consumo de antibióticos en el país considerando su disponibilidad, que se obtiene a través del análisis de la producción local de antibióticos, la importación de los mismos y los correspondientes índices de exportación. La disponibilidad vendría a equivaler al conjunto del stock de productos antibióticos dispuestos para su venta.

$$\text{DISPONIBILIDAD} = \text{PRODUCCION} - \text{EXPORTACION} + \text{IMPORTACION.}$$

La disponibilidad debe aproximarse al consumo real suponiendo que existe un escaso porcentaje de antibióticos inutilizados pero no consumidos. Si las diferencias entre disponibilidad y consumo son altas, habría que investigar las condiciones de mantenimiento de stocks (previsiones sobre caducidad, fallo por almacenaje, etc) o eventualmente la posibilidad de una utilización ilícita de estos antibióticos. En este último punto podría sugerirse el uso en suplementos no autorizados en alimentación humana, animal o en agricultura, la liberación de antibióticos deteriorados al medio ambiente o incluso la desviación de estos productos al mercado negro nacional e internacional. La retención incontrolada de stocks de antibióticos para asegurar el mantenimiento de beneficios para la empresa, podría ser otro factor que explicara esta desviación.

La Dirección General de Aduanas, posee alguna información sobre las importaciones y exportaciones de antibióticos en España para uso humano.

Estos datos son sin embargo, de difícil interpretación ya que las diferencias entre importación y exportación no permiten averiguar el consumo por dos razones:

- 1.- la falta de disponibilidad de datos sobre producción y stock,
- 2.- una parte importante de las cantidades exportadas toman como materia prima antibióticos importados sobre los que se realizan cambios de perfeccionamiento activo.

Adjuntamos aquí la TABLA II, de importación y exportación ya que no podemos utilizar en adelante estos datos como indicativos del consumo.

TABLA II. IMPORTACIONES Y EXPORTACIONES. (Estadística de la Dirección General de Aduanas).
ANTIBIOTICOS - AÑO 1983. USO HUMANO.

PRODUCTOS	IMPORTACIONES KILOS (*)	EXPORTACIONES KILOS
PENICILINAS	231.000	41.000
AMPI-AMOXICILINAS	18.000	513.000
TETRACICLINAS	137.715	10.030
ESTREPTOMICINAS	2.095	2.039
CEFALOSPORINAS PARENT.	5.000	1.179
CEFALOSPORINAS P.O.	37.096	88.000
ERITROMICINA	13.000	28.000
CLORANFENICOL	150	57.000
FOSFOMICINA	408	49.800
OTROS ANTIBIOTICOS	256.014	8.000
TOTAL	700.478	798.048

* En las Importaciones figuran muchas cantidades de admisión temporal que una vez efectuada alguna transformación por tráfico de perfeccionamiento activo son exportadas.

I.1.2. I.M.S.

Una de las fuentes universales utilizadas para la obtención de datos sobre uso y consumo de antibióticos, es el Sistema I.M.S. (Intercontinental Medical Statistics). La compañía editora de los manuales I.M.S. recoge sistemáticamente datos globales sobre utilización de antibióticos, pero restringe la distribución de los mismos a las compañías farmacéuticas.

Los métodos de recolección de datos del I.M.S. se basan en la consideración de las prescripciones, analizadas en distintos niveles:

1.- VENTAS DE ANTIBIOTICOS EN FARMACIAS.

Un conjunto de Farmacias seleccionado estadísticamente sirve como muestra (%) del total de las mismas. Estos establecimientos que colaboran con el I.M.S. suministran información sobre los antibióticos vendidos a través de una receta formalizada y/o de las facturas de compra de antibióticos por la farmacia a la Industria Farmacéutica a través de cooperativas que constituyen elementos intermediarios entre las compañías y los establecimientos distribuidores.

2.- DATOS DE PRESCRIPCION DIRECTA.

Estos datos se obtienen en base a un conjunto de médicos con práctica privada, a los que se les solicita información sobre antibióticos prescritos en su consulta o fuera de ella.

Esos datos de prescripción pueden no coincidir exactamente con el número de recetas oficiales o privadas, ya que recogen también los antibióticos prescritos sin una orden formal.

3.- INFORMES HOSPITALARIOS.

Esta metodología de recogida de datos puede variar ligeramente de un país a otro. Las compañías beneficiarias de esta información I.M.S., están sometidas por contrato a la prohibición de divulgar los datos I.M.S. sin el permiso de esta organización.

INFORMACION RELEVANTE QUE PUEDE OBTENERSE DEL I.M.S.

- 1.- Cifra acumulativa anual de unidades de antibióticos.
- 2.- Valores acumulativos anuales por grupos y subgrupos terapéuticos.
- 3.- Crecimiento porcentual de los costos respecto al año anterior.
- 4.- Número de prescripciones realizadas de cada grupo, subgrupo terapéutico y especialidad.
- 5.- Porcentaje y número de médicos prescriptores de cada subgrupo terapéutico.
- 6.- Indicaciones de cada subgrupo terapéutico analizadas a través de los impresos de prescripción.
- 7.- Prescripción según especialidad médica en porcentajes (Medicina General, Pediatría, Aparato Digestivo, Medicina Interna y Tocoginecología).
- 8.- Tipos de especialidades farmacéuticas y presentaciones de las mismas.
- 9.- Intencionalidad en la prescripción por parte del facultativo.

I.1.3. INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD.

En España, se encuentra informatizado el consumo de medicamentos, de la Seguridad Social, a nivel estatal a través de la Subdirección General de Prestaciones Farmacéuticas del Instituto Nacional de la Salud. El centro de recolección de datos, es el Banco de Datos ESPES (Especialidades Españolas), que contiene los datos más relevantes de los medicamentos que están comercializados, y el ECOM (Banco de Datos de Consumo) que contiene los datos del consumo global de medicamentos a partir del año 1981. Ambos se encuentran integrados en CINIME (Centro Interinstitucional de Información de Medicamentos). Estos últimos datos se encuentran clasificados según la especialidad farmacéutica, según el año y según la provincia. Estos contienen además, datos relacionados a la población y al Banco de Datos ESPES, por lo que es posible correlacionar la especialidad farmacéutica con una composición deseada, o que pertenezcan a un subgrupo terapéutico, y saber cuál ha sido su consumo en ese año, ya sea en el total del país o por provincias. El análisis de consumo desde una perspectiva cualitativa sería posible gracias a los bancos de datos que permiten acceder a los consumos hospitalario y extrahospitalario por grupos terapéuticos y especialidades, lo que abre un insospechado campo de análisis cuya meta está en establecer relaciones con la morbilidad e introducir la racionalidad en el consumo de medicamentos (3).

I.1.4. OTROS DATOS DE ORIGEN OFICIAL.

En el caso de no disponer de sistemas automatizados de recolección de datos, la tarea es difícil, debe hacerse por áreas pequeñas y para un número limitado de medicamentos. Por cierto, que por ser de característica manual son datos escasos, limitados y menos fiables.

En el caso de los hospitales la información disponible de tipo oficial, está curiosamente más dispersa y en circunstancias

procede de las estadísticas del Servicio de Farmacia Hospitalaria, así como de la valoraciones efectuadas de forma más global por la Asociación de Farmacéuticos de Farmacias de Hospitales.

Existe también una estimación directa por parte del INSALUD sólo disponible para los últimos años. No hay que olvidar sin embargo que, así como la asistencia extrahospitalaria se encuentra, en cuanto al consumo, mayoritariamente controlada por la Seguridad Social, el número de hospitales no dependientes de esta Institución es bastante alto y por lo tanto difícil de controlar globalmente. El nacimiento y desarrollo en los medios hospitalarios de Comisiones de Farmacia, de Infecciones o de Antibioterapia han supuesto un elemento más para la adquisición de estos datos.

Una parte importante de la información recogida en esta Tesis sobre consumo en hospitales está buscada en trabajos de campo efectuados por la colaboración de distintos Servicios de Farmacia, como el desarrollado en la llamada Area V (Zona Centro de España) sobre un número de 17 Hospitales. A veces los datos han quedado matizados por la información obtenida informalmente a través de Servicios de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.

Por último, hemos tenido acceso a cierto número de información preliminar elaborada por el grupo internacional para estudio del consumo mundial de antibióticos, patrocinada por el "National Institute of Health", de Washington, EE.UU a través de la Institución "Management Sciences for Health". Dicha información no está publicada habiendo sido elaborada durante el año 1984.

I.1.5. SISTEMAS DE AGRUPACION Y COMPARACION DE DATOS.
DOSIS DIARIA DEFINIDA (D.D.D.).

El Nordic Council of Medicines se creó en 1975, planteándose como primer objetivo la coordinación de cifras sobre el consumo de medicamentos en los Países Nórdicos (4). En el mismo año, la Norsk Medisinaldepot publicó una lista de las Dosis Diarias Definidas (D.D.D.) de medicamentos registrados en Noruega, este fue el inicio de un sistema de referencia.

En 1977, el Nordic Council publicó la primera edición de las Estadísticas Nórdicas sobre medicamentos, con datos suministrados por los 5 Países Nórdicos (Dinamarca, Finlandia, Suecia, Noruega e Islandia).

En 1979, la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), publicó las líneas maestras para llevar a cabo estudios sobre medicamentos bajo el nombre de "Studies in Drug Utilization" (S.D.U.), con la colaboración del "Drug Research Utilization Group" (D.R.U.G.) que funcionaba como grupo de estudio sobre la utilización de medicamentos desde 1969, y en el que participan 14 países.

En 1982, se editó la segunda edición del Nordic Statistics on Medicines (5), que recoge las estadísticas del año 1978-1980, que constituye una obligada fuente de referencia para realizar estudios de consumo de medicamentos (6).

Existe un sistema internacional de agrupación de medicamentos, ampliamente aceptado, y que está continuamente en revisión. Este sistema es conocido como "clasificación de la EPhMRA" (European Pharmaceutical Market Research Association) (6).

Esta clasificación se basa en una división inicial de los medicamentos en 13 Grupos Terapéuticos marcados por letras, que a su vez están divididos cada uno de ellos en Subgrupos Terapéuticos, y estos también están divididos en diferentes niveles, a los que corresponde un Código alfanumérico. En el caso de los antibióticos tenemos entonces por ejemplo:

J GRUPO ANTIINFECCIOSOS UTILIZADOS POR VIA GENERAL.
 JO1 ANTIBIOTICOS USADOS POR VIA GENERAL.
 JO1C PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO (por ejemplo
 incluiremos la ampicilina y la amoxicilina).

Además de ser necesaria una clasificación general de los antibióticos, los estadios comparativos requieren unidades de medida que sean aceptadas y utilizadas por todos (7). La unidad más simple para ello podría ser el envase, pero tendría el inconveniente de la variabilidad en la presentación del fármaco según el país. Sin embargo, en países de áreas socio-económicas homogéneas, las unidades-envase suelen ser bastante semejantes, y podría permitir la elaboración de estimaciones comparativas válidas.

El desarrollo del concepto de la D.D.D. supone sobre el de la unidad-envase un importante avance en la determinación de la unidad técnica ideal para el establecimiento de datos comparativos entre medicamentos.

I.1.5. DOSIS DIARIAS DEFINIDAS (D.D.D.).

Según la introducción de las "Fichas de Transparencia" (8), publicadas por el Servicio de Prestaciones Farmacéuticas de la Secretaría General del Instituto Nacional de la Salud (INSALUD),

las Dosis Diarias Definidas (DDD) se obtienen a partir de la dosis media / día que se utiliza en las principales indicaciones de cada medicamento no siendo por tanto idénticas, a las dosis recomendadas para tratamiento, sino sólo unidades técnicas de medida que permiten comparar consumos o costes de preparaciones alternativas.

La D.D.D. generalmente esta basada en dosis para adultos, y según la vía de administración del fármaco, se ajustan las dosis en su equivalencia terapéutica. No obstante, no cabe duda que esta medida está sujeta a una serie de limitaciones, como nos hemos referido anteriormente, ya que las pautas terapéuticas pueden variar entre países y entre distintas áreas de un mismo país. Influyen también las diferencias existentes entre las dosis de un medicamento para su indicación principal o según se combinen varios antibióticos para una misma enfermedad.

En la TABLA III, Dianne Kennedy et al. (9), exponen las cifras de D.D.D. para antibióticos en gramos de los Países Nórdicos, excepto para aquellos antibióticos que no existen en estos países y sí en Estados Unidos y que también figuran en las tablas tras el correspondiente cálculo de D.D.D. Estas cifras son las estándar y las utilizables al hacer comparaciones internacionales, sin querer con esto significar, repetimos, que las dosis terapéuticas sean las mismas.

TABLA III. D.D.D. EN GRAMOS PARA LOS PRINCIPALES ANTIBIOTICOS.

ANTIBIOTICO	D.D.D.	ANTIBIOTICO	D.D.D.
CEFAZOLINA	2.0	TETRACICLINA	1.00
CEFALEXINA	2.0	DOXICICLINA	0.10
CEFALOTINA	4.0	OXACILINA	2.00
AMPICILINA	2.0	CLOXACILINA	2.00
AMOXICILINA	1.0	ERITROMICINA	1.00
PENICILINA G	1.5	GENTAMICINA	0.24
CLINDAMICINA	1.2	TOBRAMICINA	0.24
VANCOMICINA	2.0	AMIKACINA	1.00
CLORANFENICOL	3.0	CARBENICILINA	12.00

Para calcular de forma aproximada las D.D.Ds correspondientes a los grupos de antibióticos con los que generalmente hemos trabajado a lo largo de esta Tesis, hemos utilizado la siguiente TABLA IV estimativa de D.D.Ds por subgrupos terapéuticos.

TABLA IV. DOSIS DIARIAS DEFINIDAS ESTIMADAS POR SUBGRUPOS
TERAPEUTICOS.

SUBGRUPOS DE ANTIBIOTICOS	D.D.D.
AMINOPENICILINAS	1.00
TETRACICLINAS	0.50
PENICILINAS	0.56
MACROLIDOS	1.00
AMINOGLUCOSIDOS	0.24
COTRIMOXAZOL	1.90
CEFALOSPORINAS	2.00
CLORANFENICOL	3.00
CARBENICILINA	6.00

Este tipo de valores de D.D.D. servirá conociendo el consumo global de antibióticos en un sector determinado, para estimar aproximadamente el número diario de individuos bajo tratamiento antibiótico en relación, si se trata del medio extrahospitalario, con cada 1.000 habitantes/día, o si se trata del medio hospitalario en relación con cada 100 estancias (4, 10).

CALCULO DE LAS DOSIS DIARIAS DEFINIDAS (D.D.D.):

EXTRAHOSPITALARIA: D.D.D. x 1.000 hab x DIA

CONSUMO TOTAL EN GRAMOS x 1.000 HAB x DIA

D.D.D. x HABITANTES x 365 DIAS

HOSPITALARIA:

D.D.D. x 100 ESTANCIAS

CONSUMO TOTAL EN GRAMOS x 100 ESTANCIAS <hr/> D.D.D. x Nº ESTANCIAS x 365 DIAS

Considerando que en 1983 existe un total de 38.500.000 de habitantes en España y en 1976 de 35.800.000 de habitantes, el número de D.D.D. extrahospitalario por 1.000 habitantes/día será:

$$\text{NUMERO DE D.D.D.} = \frac{\text{GRAMOS} \times 1.000 \text{ HABITANTES/DIA}}{\text{D.D.D.} \times \text{NUMERO DE HAB} \times 365}$$

lo que aplicado a los extremos anuales (1976-1983) del periodo estudiado nos ofrece los valores que se exponen en la TABLA V, que aquí a modo de ejemplo adelantamos.

TABLA V. D.D.D. POR CADA 1.000 HABITANTES/DIA POR GRUPOS
TERAPEUTICOS EN EL AMBITO EXTRAHOSPITALARIO.

ANTIBIOTICO*	1976	1983
TETRACICLINA	10.89	6.35
AMINOPENICILINAS	13.37	13.89
CEFALOSPORINAS	1.26	0.60
COTRIMOXAZOL	1.75	2.58
CLORANFENICOL	0.30	0.06
MACROLIDOS	1.64	2.59
PENICILINAS	1.17	1.45
AMINOGLUCOSIDOS	0.45	0.37
TOTAL	30.83	27.89

* Calculado a partir de número de envases del I.M.S. y estimación de gramos/envase (CAPITULO 1.2.2.1.).

La interpretación de los datos así expresados sugiere que 27 de cada 1.000 h se encuentra bajo tratamiento antibiótico en un momento dado (año 1983).

I.2.

I.2. CONSUMO Y COSTES TOTALES DE ANTIBIOTICOS POR AÑO POR GRAMOS Y SUBGRUPOS TERAPEUTICOS EN MEDICINA HUMANA EXTRAHOSPITALARIA.

I.2.1. CONSUMO EN UNIDADES-ENVASE POR SUBGRUPOS DE ANTIBIOTICOS (1976-1983).- EVOLUCION.

I.2.2. CONSUMO EN GRAMOS POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

I.2.2.1. ESTIMACION DE CIFRA MEDIA DE GRAMOS/ENVASE/SUBGRUPO.

I.2.2.2. CONSUMO EN KG/AÑO POR SUBGRUPO TERAPEUTICOS (1979-1983).

I.2.2.3. EVOLUCION ESTIMADA DE LA D.D.D./1.000 HABITANTES/DIA (1976-1983).

I.2.3. GASTO EN PESETAS POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

I.2.3.1. GASTO POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

I.2.3.2. EVOLUCION DEL GASTO (1978-1983) EN RELACION AL CONSUMO.

I.2.1. CONSUMO EN UNIDADES ENVASE POR SUBGRUPOS DE ANTIBIOTICOS.
EVOLUCION 1976-1983.

ACLARACION: las abreviaturas correspondientes a los subgrupos terapéuticos irán para facilitar la lectura, siempre ordenadas de la misma manera a lo largo de la Tesis, según orden de la clasificación del I.M.S. Las abreviaturas utilizadas son:

TC: tetraciclina
CF: cloranfenicol
AP: aminopenicilinas
CE: cefalosporinas
CT: cotrimoxazol
MA: macrólidos
ST: estreptomina
PE: penicilinas
AG: aminoglucósidos
CB: carbenicilina
RF: rifampicina

En la TABLA VI, se presentan los datos sobre el número total de unidades-envase de los distintos subgrupos de antibióticos, en el período 1976-1983, utilizados en medicina humana extrahospitalaria. Los datos proceden del examen de la documentación del I.M.S. y están presentados en miles de envases.

Una representación gráfica de la evolución del consumo en unidades-envase se expone en la FIGURA 1.

El análisis de estos datos permite sacar las siguientes conclusiones:

1.- Las aminopenicilinas constituyen la parte principal del consumo en unidades-envase, con una evolución ligeramente ascendente (11 % de aumento en el período considerado).

TABLA VI. UNIDADES-ENVASES CONSUMIDOS

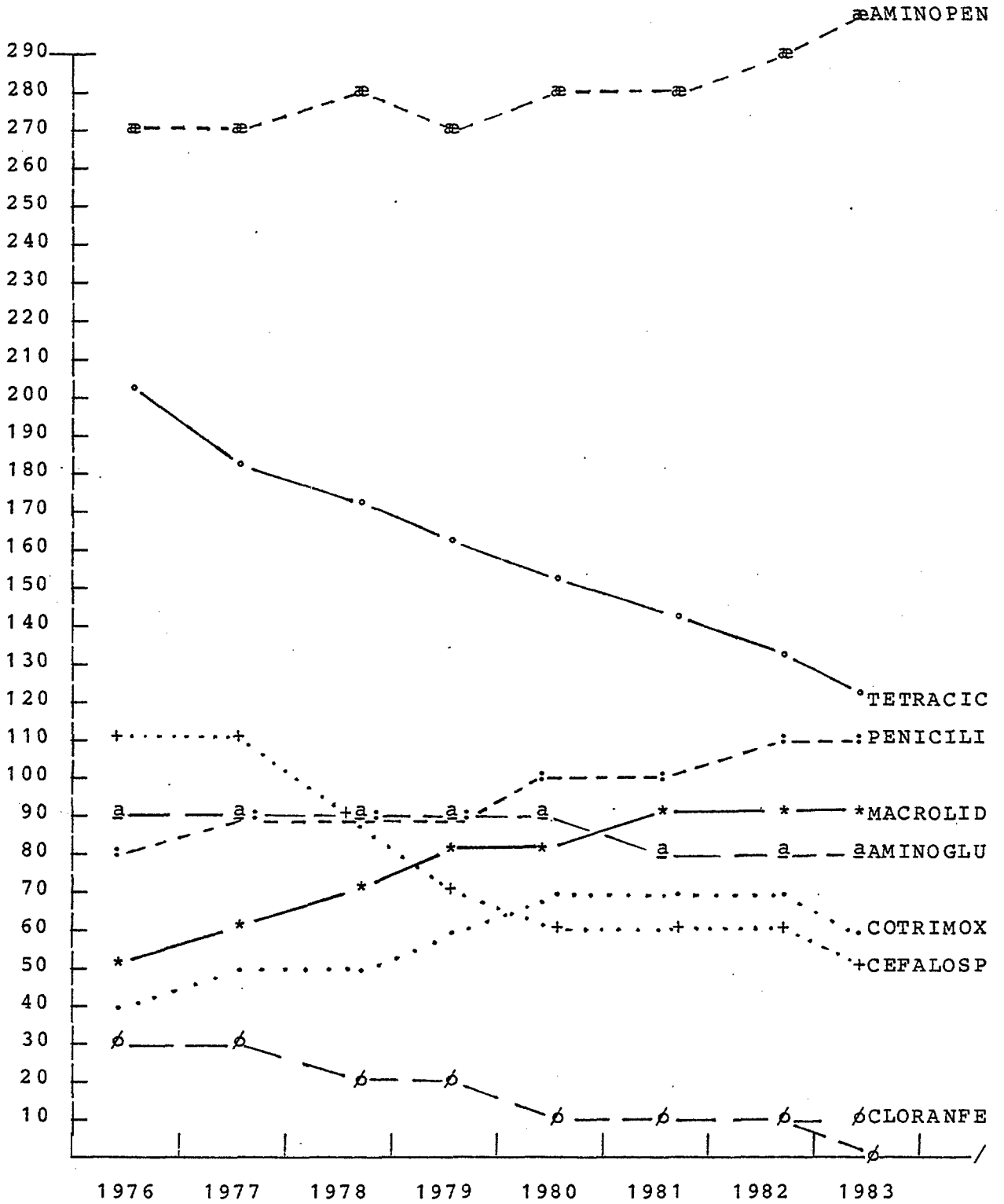
	1982			1983		
	INSALUD (a)	I.M.S. (b)	b/a	INSALUD (a)	I.M.S. (b)	b/a
TOTAL	77.048.024	93.431.300	1,2	73.814.652	92.198.200	1,2
TC	6.018.051	12.524.000	2	5.399.985	12.141.100	2,2
CF	464.556	997.000	2,1	365.927	665.800	1,8
AP	24.372.462	28.770.600	1,1	25.837.090	30.035.900	1,1
CE	5.746.118	6.146.800	1	5.517.620	5.892.900	1
CT	6.835.342	6.282.800	0,9	6.459.288	6.206.700	0,9
MA	5.806.079	8.622.300	1,4	4.442.368	8.885.500	2
ST	1.835.817	833.300	0,4	1.009.622	645.800	0,6
PE	8.969.743	10.992.400	1,2	8.838.995	11.470.400	1,2
AG	-	8.216.200	-	6.985.562	7.940.400	1,1
CB	-	151.000	-	22.198	160.200	7,2
RF	-	570.000	-	338.167	543.600	1,6
Otros	-	655.600	-	258.080	630.700	2,4

Fuente de Datos: INSALUD-I.M.S.

2.- El grupo de las tetraciclinas es el 2º subgrupo de anti-bióticos consumido, aún cuando la tendencia marca una disminución muy importante del consumo estimable en un 38 % en el período 1976-1983.

3.- Las cefalosporinas constituyen el tercer grupo en unidades-envase en los años 1976-1977, descendiendo después progresivamente hasta ocupar el 7º nivel a partir de 1980, a causa de una reducción que ha llegado a ser en 1983 de aproximadamente el 50 % de su consumo en 1976.

FIGURA 1. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN UNIDADES-ENVASE AÑOS 1976-1983.



UNIDADES

x 10.000 (Elaboración propia a partir de datos I.M.S.)

4.- Las penicilinas de reducido espectro (comprendiendo fundamentalmente la penicilina G, penicilina benzatina, penicilina procaína, penicilina V e isoxazolil penicilinas) constituyen desde 1980 el 3er subgrupo terapéutico elevando su consumo en unidades envase de forma inesperada en un 33 % a lo largo del período examinado.

5.- El grupo de antibióticos, los macrólidos, han pasado a ocupar el 4º lugar en unidades-envase en 1983, mientras que se ubicaban en el 6º lugar en 1976. El incremento en el consumo de unidades-envase es el más alto de los registrados por los subgrupos terapéuticos, y cercano a un 70 %.

6.- El subgrupo de antibióticos de aminoglucósidos permanece muy estable a lo largo del período examinado. Si comparamos el consumo de unidades-envase 1976-1983 observaremos una reducción del 11 %, pero comparando el nivel 1983 con 1980 la reducción fue del 17 %, lo que se debe a un aumento del consumo en el período 1978-1980.

7.- En el caso del cotrimoxazol se produjo un aumento del consumo en el período 1980-1981 que respecto a 1976 llegó a ser del 66 %. La evolución 1976-1983 muestra un aumento del 57 %, aunque parece descender en los últimos dos años.

8.- El cloranfenicol ha sufrido un descenso espectacular y continuado a lo largo del período considerado, que ha llegado a suponer un 80 % de reducción en 1983 respecto a 1976.

9.- La carbenicilina tiene un consumo necesariamente muy limitado en el medio extrahospitalario con ascensos y descensos en el período analizado, observándose una pequeña tendencia al aumento del consumo de unidades-envase.

10.- La rifampicina ha decrecido sistemáticamente su consumo en el período examinado, siendo en 1983 sólo el 47 % del correspondiente a 1976.

11.- Las asociaciones de antibióticos mayoritariamente representadas por la asociación penicilina-estreptomicina, todavía representan una parte estimable, pero su reducción ha sido

ostensible, descendiendo en cerca de un 60 % en 1983 respecto a 1976. En este último año representaban el 3er grupo terapéutico en consumo de unidades-envase, mientras que en 1983 han descendido al 6º lugar.

12.- En conjunto, se puede observar un descenso global en el consumo de unidades-envase del 13 %, que se ha producido en dos escalones, el 1º en el período 79-81 y el último en el período 82-83.

En la TABLA VI, presentamos los datos sobre unidades-envase consumidos en los años 1982-1983 según los datos del I.M.S. e Insalud.

Como hemos referido anteriormente, la estadísticas del Insalud se basan en el análisis de las recetas de prescripción de antibióticos cuyo cargo económico es devengado por el Instituto Nacional de la Salud. Esto implica que no todo el consumo extrahospitalario puede ser controlado por esta estadística, sin embargo, al ser muy alto el nivel de cobertura Insalud las cifras deben acercarse mucho a las reales.

Se podría considerar que la información I.M.S. se acercaría al máximo del consumo, y el Insalud muestra al menos el mínimo del mismo.

Como se puede ver en la TABLA VII, las cifras I.M.S. son casi sistemáticamente superiores a las del Insalud.

Las disparidades en las cifras globales no son muy grandes, como máximo del 20 % pero en algunos subgrupos terapéuticos las diferencias son importantes, particularmente en el caso de las tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos, esto se explicaría probablemente como se analizará más adelante, por la existencia de un mercado de autoconsumo no controlado para estos tipos de antibióticos.

En conjunto sin embargo, el espectro del consumo es virtualmente idéntico en las dos estadísticas.

TABLA VII . UNIDADES-ENVASE VENDIDOS EN LOS AÑOS 1976-1983, POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

I.M.S. UNIDADES-ENVASE (en miles). CONSUMO EXTRAHOSPITALARIO.

	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983
TC	19.350	17.981	16.985	15.481	14.293	13.792	12.524	12.141
CF	3.097	2.338	1.925	1.466	1.208	952	997	665
AP	26.886	27.040	27.834	26.914	28.081	27.985	28.770	30.035
CE	11.438	11.471	9.565	6.977	6.697	6.180	6.146	5.892
CT	3.932	4.791	5.488	6.001	6.331	6.549	6.282	6.206
MA	5.230	5.889	7.196	7.985	8.142	8.636	8.622	8.885
SM	2.341	1.856	1.617	1.301	1.042	894	833	645
PE	8.576	8.735	8.944	9,010	9.888	10.338	10.992	11.470
AG	8.981	9.361	9.283	9.188	9.466	8.914	8.216	7.940
CB	113	88	29	76	97	90	151	160
RF	1.140	967	916	800	765	647	570	543
Otros	1.140	901	878	791	791	756	655	630
PE+SM	16.473	14.532	14.530	13.096	11.344	9.912	8.669	6.979
TOTAL	108.697	105950	105190	99.086	98.145	95.645	93.427	92.191

I.2.2. CONSUMO EN GRAMOS POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

I.2.2.1. ESTIMACION DE CIFRA MEDIA G/ENVASE.

I.2.2.2. CONSUMO EN KG/AÑO POR SUBGRUPO TERAPEUTICOS (1979-1983).

I.2.2.3. EVOLUCION ESTIMADA DE LA D.D.D./1.000 HABITANTES/DIA (1976-1983).

I.2.2. CONSUMO EN GRAMOS POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

La evaluación del consumo de antibióticos debería realizarse sistemáticamente en base al número de gramos consumidos. Sólo la estimación ponderal permite efectuar, como hemos visto, los cálculos de D.D.Ds. que a su vez suponen la única forma generalmente aceptada para efectuar comparaciones de consumo. Por otra parte la estimación ponderal, permite correlacionar los datos con los procedentes de sectores no relacionados con la medicina humana, como son los ya citados de exportación, importación, consumo veterinario o agrícola.

No es fácil sin embargo, en las circunstancias actuales, deducir el volumen del consumo de antibióticos en España en gramos. Para ello convendría establecer primero una estimación media del número de gramos que corresponde al conjunto de las formas de presentación de cada especialidad farmacéutica, puesto que será muy difícil obtener para cada subgrupo de antibiótico (no para cada especialidad farmacéutica) los porcentajes que corresponden a las distintas formas de presentación.

I.2.2.1. ESTIMACION DE CIFRA MEDIA DE GRAMOS/ENVASE/SUBGRUPO.

Para obtener una cifra media del número de gramos que corresponde operativamente de forma global a los distintos grupos de antibióticos considerando a todos los productos comerciales y sus presentaciones. Obtuvimos a partir de los datos del I.M.S. de 1983 las presentaciones existentes en el mercado de cada una de las especialidades farmacéuticas de un determinado antibiótico y multiplicamos el número de envases consumidos por el contenido en gramos de cada envase.

En el caso de algunos subgrupos de antibióticos que contenían un número muy grande de especialidades y presentaciones como por ejemplo el caso de las aminopenicilinas se consideraron aquellas

especialidades y presentaciones que fueran responsables de al menos el 40 % del mercado. Sabiendo el porcentaje de las distintas presentaciones consumidas (I.M.S.) se pueden calcular las cifras promedio de GRAMOS / ENVASE por cada subgrupo terapéutico que corresponderá en la mayoría de los casos al número de gramos de la forma de presentación más extendida (por ejemplo Clamoxyl P.O. en envase de 12 cápsulas de 500 mg y la media obtenida por nosotros de aminopenicilinas de 6.49 g).

Para estimar el valor mínimo del número de gramos consumidos por grupos terapéuticos en España, se multiplicaron esas cifras por el número de envases efectivamente consumidos según refieren cifras del INSALUD. Los resultados finales de estos cálculos se expresan en la TABLA VIII.

TABLA VIII. CALCULO ESTIMATIVO DE CONSUMO EN GRAMOS A PARTIR DE LOS
PROMEDIOS DE GRAMOS/ENVASE Y CONSUMO EN ENVASES.INSALUD.

1983

TETRACICLINAS: 5.399.985 envases
3.68 g/e
19.872.000 gramos

CLORANFENICOL: 365.927 envases
3.92 g/e
1.436.000 gramos

AMINOPENICILINAS:
25.837.090 envases
6.49 g/e
167.761.000 gramos

PEN RED ESPECTRO:
8.838.995 envases
1.04 g/e
9.222.400 gramos

AMINOGLUCOSIDOS:
6.985.562 envases
0.16 g/e
1.113.736 gramos

CEFALOSPORINAS:
5.517.620 envases
2.90 g/e
16.000.000 gramos

TABLA VIII. (cont).

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL:

6.459.288 envases

11.18 g/e

72.273.000 gramos

MACROLIDOS:

6.442.368 envases

4.16 g/e

22.644.000 gramos

I.2.2.2. CONSUMO EN KG/AÑO POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS (1979-1983).

En la TABLA IX, aplicamos dichos promedios de gramos/envase a las cifras obtenidas a partir de la estadística I.M.S., a lo largo de los años 1979-1983, así como para el año 1976. Como en el apartado anterior es evidente la disparidad en algunas cifras como es el caso de las tetraciclinas sin embargo el conjunto de los datos es relativamente homogéneo. El análisis de la TABLA IX, en comparación con las conclusiones comentadas en el APARTADO anterior, muestra que considerando el consumo en gramos (Kg), las cifras globales no han disminuído en los últimos años, mientras que las unidades-envase han descendido en un 13 %. Analizando pormenorizadamente la TABLA IX, se puede observar que el descenso en unidades-envase se ha producido en subgrupos terapéuticos de bajo contenido en gramos/envase, por ejemplo tetraciclinas o cefalosporinas. Las aminopenicilinas tienen un peso medio alto por envase (6.5 g) y su consumo en unidades-envase se ha incrementado en el período considerado.

Estos datos demuestran la necesidad de valorar conjuntamente el consumo en unidades-envase y el consumo global en gramos cualquiera de estos dos parámetros estimados aisladamente podría implicar la obtención de conclusiones erróneas.

En la FIGURA 2, se ponen de manifiesto estas diferencias a partir de la representación comparativa de la evolución del consumo expresado en gramos o en unidades-envase en los años 1976-1983.

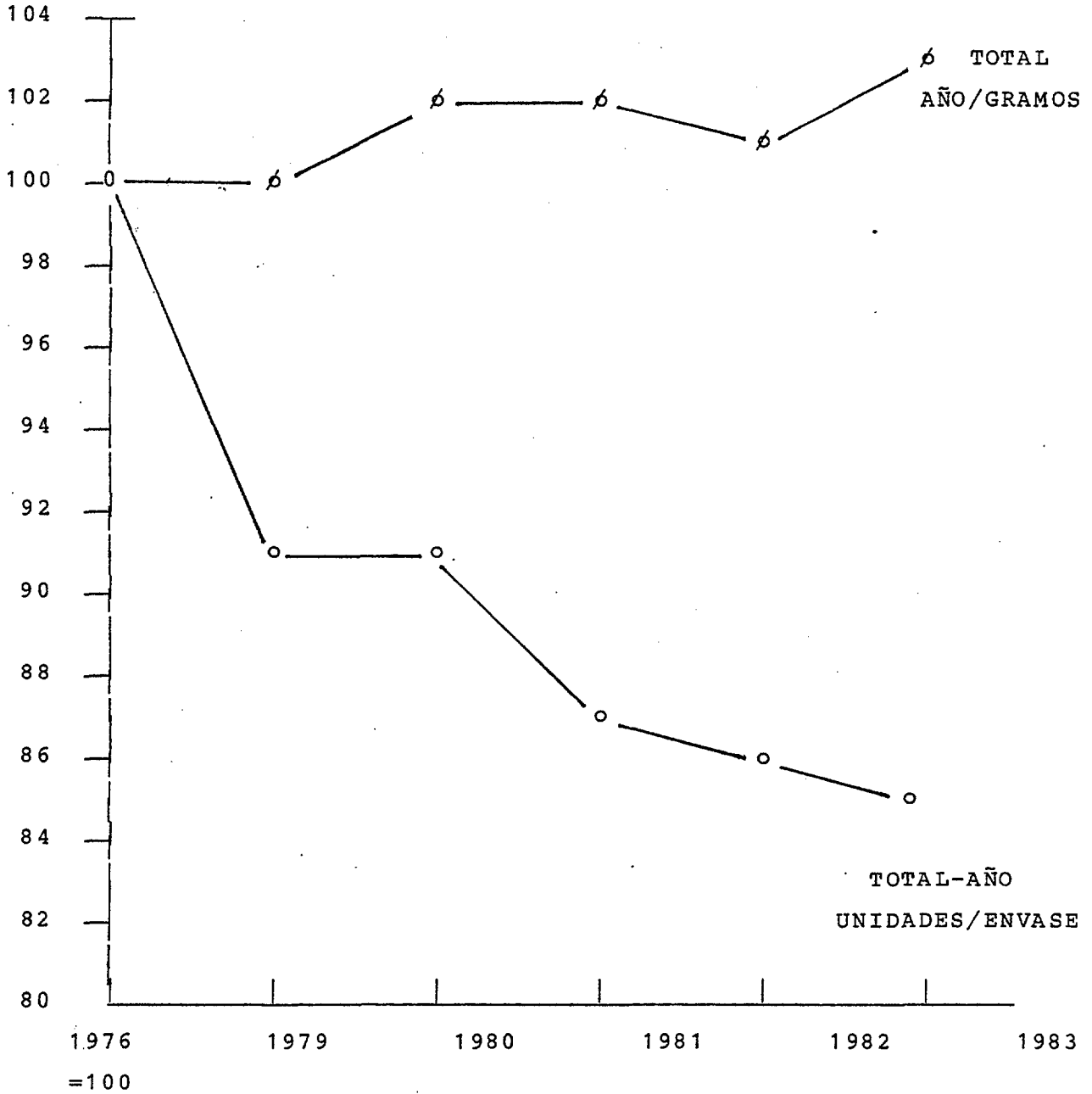
TABLA IX . CONSUMO EN KILOGRAMOS AÑOS: 1976, 1979-83 POR
SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

I.M.S. KILOGRAMOS EXTRAHOSPITALARIO.

Gramos/ envase	1976	1979	1980	1981	1982	1983
TC(3.6)	71.208	56.970	52.970	50.754	46.088	44.678
CF(3.92)	11.944	5.746	4.735	3.731	3.908	2.606
AP(6.5)	174.759	174.941	182.526	181.902	187.005	195.227
CE(2.9)	33.170	20.333	19.421	17.922	17.823	17.086
CT(11.1)	43.645	66.611	70.274	72.693	69.730	68.886
MA(4.2)	21.443	32.738	33.382	35.407	35.350	36.428
PE(1)	8.576	9.010	9.888	10.338	10.992	11.470
AG(0.16)	1.436	1.470	1.514	1.426	1.314	1.270
TOTAL	366.181	367.819	374.710	374.173	372.210	377.651

(Elaboración propia a partir de datos I.M.S.)

FIGURA 2. DISPARIDAD EN LA EVOLUCION DEL CONSUMO EXPRESADO EN UNIDADES/ENVASE RESPECTO AL CONSUMO EN GRAMOS.



Porcentaje de variación respecto a 1976 = 100 en los años 1979-1983.

(Elaboración propia a partir de datos del I.M.S.)

I.2.2.3. EVOLUCION ESTIMADA DE LA D.D.D./1.000.HAB /DIA
(1976-1983).

La obtención del consumo expresado en gramos, nos permite ahora, como hemos visto anteriormente, la evaluación del número de D.-D.Ds./ 1.000 habitantes/día. Considerando que en 1976 el número de habitantes era de 35.800.000 y en 1983 era de 38.500.000 habitantes, el número de D.D.Ds. extrahospitalario queda expresado, para los extremos del período estudiado 1976-1983, en la TABLA X.

Como se puede observar parece existir una ligera tendencia al descenso en el número de individuos bajo tratamiento antibiótico en la población (de 30 a 27 individuos en tratamiento antibiótico por cada 1.000 habitantes) siendo este descenso fundamentalmente debido a la caída en el uso de tetraciclinas, y en mucha menor medida al de cefalosporinas. Sin embargo existen pequeños incrementos del número de individuos que consumen cotrimoxazol, macrólidos y aminoglucósidos.

TABLA X. D.D.D. POR CADA 1.000 HABITANTES/DIA POR GRUPOS
TERAPEUTICOS EN EL AMBITO EXTRAHOSPITALARIO.

ANTIBIOTICO	1976	1983
TETRACICLINA	10.89	6.35
AMINOPENICILINAS	13.37	13.89
CEFALOSPORINAS	1.26	0.60
COTRIMOXAZOL	1.75	2.58
CLORANFENICOL	0.30	0.06
MACROLIDOS	1.64	2.59
PENICILINAS	1.17	1.45
AMINOGLUCOSIDOS	0.45	0.37
TOTAL	30.83	27.89

(Elaboración propia a partir de datos I.M.S.)

Si estimamos como un parámetro generalmente aceptado el cálculo de D.D.Ds., se ha de convenir que estas cifras se aproximan más en su tendencia a las obtenidas a través de el consumo por unidades envase.

I.2.3. GASTO EN PESETAS POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

I.2.3.1. GASTO POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS (1976-1983).

Las repercusiones económicas de los consumos por subgrupos terapéuticos que se han analizado en los apartados anteriores quedan expresados en la TABLA XI basada en la estimación I.M.S. para el área extrahospitalaria.

El análisis de esta TABLA en relación con los datos anteriormente expuestos permite la obtención de un cierto número de observaciones:

1.- El consumo en unidades-envase entre 1976 y 1983 para las aminopenicilinas se incrementó en sólo un 8 % cuando aparentemente el coste se ha elevado en un 70 %. Evidentemente esta disparidades deben ser corregidas por la consideración de valores constantes en el precio de la peseta, es decir corregido a pesetas constantes.

2.- En cualquier caso, las aminopenicilinas, constituyeron un 33 % de los envases consumidos en 1983, y su coste equivalente al 38.6 % de los costes en el mismo año.

3.- Las cefalosporinas que constituyeron el 64 % de las unidades-envase, suponen un 12.4 % del gasto en 1983.

4.- Dichas cifras (2 y 3), para 1978 eran las siguientes: 26.5 % de unidades-envase para aminopenicilinas y 30.6 % del gasto para las cefalosporinas 9.09 % en unidades-envase 1978 respecto a 19.7 % en costos.

5.- Para aminoglucósidos tenemos que en 1978 el porcentaje de unidades-envase respecto al total fue de 8.8 % mientras que el porcentaje en costos fue del 8.35 %. En el año 1983 estas cifras fueron del 8.6 % en unidades-envase y del 8 % en costos respecto al total.

Estos datos son indicativos de que las proporciones costo por unidad de envase se mantienen constantes a lo largo del período

considerado. Una reducción en 3 puntos en el porcentaje de uso de cefalosporinas representa un 7 % de reducción en el gasto en el uso de las aminopenicilinas y aminoglucósidos los porcentajes de incremento o reducción vienen a ser equivalentes a los porcentajes de aumento o disminución en el gasto.

De aquí la influencia que tiene sobre el gasto el consumo en cefalosporinas en efecto si este grupo de antibióticos se encuentra en el 7º nivel de consumo unidades-envase en 1983 mantiene el 2º nivel en costos.

I.2.3.2. EVOLUCION DEL GASTO (1978-1983) EN RELACION AL CONSUMO .

En la TABLA XII se exponen las unidades-envase vendidas en el medio extrahospitalario desde 1978-1983. En ella también se incluyó el gasto en pesetas y el índice de crecimiento

TABLA XII. UNIDADES VENDIDAS DE ANTIBIOTICOS EXTRAHOSPITALARIOS.

	ACUMULATIVOS	VALORES I.M.S.	CRECIMIENTO VALORES I.M.S.
1978	104.312.500	15.215.456.000	-2%
1979	98.295.300	14.832.857.000	-2%
1980	98.145.500	16.195.127.000	+9%
1981	98.645.100	17.489.560.000	+8%
1982	93.427.300	19.276.380.000	+10%
1983	92.191.200	20.589.200.000	+7%

Fuente de Datos I.M.S.

TABLA XI. GASTO (VALORES) EN LOS AÑOS 1978-1983, POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

I.M.S. PESETAS (en millones). CONSUMO EXTRAHOSPITALARIO.

SUBGRUPOS TERAPEUTICOS	1978	1979	1980	1981	1982	1983
TETRACICLINA	2.207	2.108	2.120	2.231	2.260	2.335
CLORANFENICOL	144	118	106	89	122	89
AMINOPENICILINAS	4.661	4.831	5.499	6.132	7.035	7.958
CEFALOSPORINAS	2.998	2.195	2.190	2.239	2.549	2.547
COTRIMOXAZOL	806	932	1.058	1.220	1.239	1.252
MACROLIDOS	1.114	1.438	1.601	1.759	1.902	2.068
ESTREPTOMICINA	45	39	35	39	46	42
PENICILINA	509	476	573	742	984	1.188
AMINOGLUCOSIDOS	1.271	1.361	1.492	1.548	1.573	1.644
CARBENICILINA	50	62	72	62	136	125
RIFAMPICINA	734	625	603	531	480	465
OTROS	-	-	205	220	237	238
PEN+ESTREPTOM	676	647	641	677	713	638
TOTAL	15.215	14.832	16.195	17.489	19.276	20.589

En la TABLA XIII, insistimos nuevamente en el gasto hospitalario según cifras del INSALUD.

TABLA XIII. EVOLUCION DEL COSTO EXTRAHOSPITALARIO DE ANTIBIOTICOS (pesetas).

1975	13.980.836.000
1980	16.201.127.000
1981	17.494.560.000
1982	19.280.380.000
1983	20.597.220.000

Fuente: INSALUD.

Por último, en la TABLA XIV, hemos reconsiderado las cifras de gasto hospitalario I.M.S. (TABLA XII), pasando los mismos valores a pesetas constantes.

TABLA XIV. EVOLUCION DEL COSTO EXTRAHOSPITALARIO DE ANTIBIOTICOS SEGUN I.M.S. (pesetas constantes).

	Indice 1978=100	TOTAL
1979	106.90	13.875.450.888
1980	116.36	13.918.122.207
1981	137.94	12.679.106.858
1982	170.20	11.325.722.679
1983	195.71	10.520.259.568

(Elaboración propia a partir de datos del I.M.S.)

Claramente, se puede observar que, lo que en un principio hubiera sugerido un mayor gasto en el consumo hospitalario de antibióticos tal como está expresado en las TABLAS XII y XIII, al pasar estas cifras a valores constantes la tendencia es justamente la contraria: el gasto hospitalario real en antibióticos desciende desde 1980.

I.3. CONSUMO Y COSTES DE ANTIBIOTICOS POR AÑO POR SUBGRUPOS
TERAPEUTICOS EN EL MEDIO HOSPITALARIO.

I.3.1. CONSUMO EN GRAMOS Y D.D.D. POR SUBGRUPO
TERAPEUTICO.

I.3.2. ESTIMACION COMPARATIVA DE COSTES HOSPITALARIOS
POR ANTIBIOTICO.

I.4. CONSUMO TOTAL ESTIMADO POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS EN
MEDICINA HUMANA.

I.4.1. CONSUMO TOTAL POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

I.4.2. COMPARACION DEL CONSUMO CON PAISES DEL ENTORNO
GEOGRAFICO.

I.5. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN GANADERIA.

I.5.1. GENERALIDADES.

I.5.2. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN GANADERIA.

I.5.2.1. PORCINA.

I.5.2.2. AVICOLA.

I.5.2.3. OVINA-BOVINA.

I.5.2.4. CONSUMO GLOBAL DE ANTIBIOTICOS EN
PIENSO.

I.5.3. GASTO.

I.5.4. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN LA AGRICULTURA.

I.6. ESTRUCTURA DEL CONSUMO GLOBAL DE ANTIBIOTICOS.
CANALES DE DISTRIBUCION.

**I.3. CONSUMO Y COSTES DE ANTIBIOTICOS POR AÑO POR SUBGRUPOS
TERAPEUTICOS EN EL MEDIO HOSPITALARIO.**

**I.3.1. CONSUMO EN GRAMOS Y D.D.D. POR SUBGRUPO
TERAPEUTICO.**

**I.3.2. ESTIMACION COMPARATIVA DE COSTES HOSPITALARIOS
POR ANTIBIOTICO.**

**I.3. CONSUMO Y COSTES DE ANTIBIOTICOS POR AÑO POR SUBGRUPOS
TERAPEUTICOS EN EL MEDIO HOSPITALARIO.**

Es muy difícil la averiguación del consumo de antibióticos en España si consideramos la heterogeneidad de las organizaciones que facilitan la asistencia hospitalaria en el país. En las capitales de algunas provincias se da el hecho curioso de que más del 70 % de las camas pertenecen a la asistencia privada (Barcelona, Vizcaya, Pontevedra, Cádiz) aunque muchas de ellas tienen concierto con la Seguridad Social. En 1984 el Insalud tenía concertadas unas 25.000 camas de las 39.000 que corresponden al sector privado.

Sólo durante los últimos años, y para algunos de los hospitales derivados del Insalud, se lleva a cabo una estadística del consumo hospitalario de antibióticos. Sin embargo, estas estadísticas se refieren a sólo 102 Centros Hospitalarios e incluyen también los gastos de al menos 25 ambulatorios, además los datos que se expresan se refieren al consumo de "envases clínicos" y "envases normales". Por otra parte, la forma de recogida de estos datos no se encuentra suficientemente normalizada, por lo que hemos preferido realizar una estimación del uso hospitalario de antibióticos a través del estudio multicéntrico sobre consumo de antibióticos realizado por la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales (AEFH).

TABLA XV. 1983. CONSUMO ESTIMATIVO DE ANTIBIOTICOS.
TOTAL DE HOSPITALES EN ESPAÑA.

SUBGRUPO TERAPEUTICO	DDD/100 camas Estudio AEFH	Nº DDD Hospitales Nacionales	DDD en g aprox.	TOTAL EN GRAMOS
Aminopenicilinas	25.58	9.925.040	1	9.925.040
Penicilinas	16.21	6.289.480	0.56	3.522.108
Cefalosporinas	9.91	3.845.080	2	7.690.160
Aminoglucósidos	6.15	2.386.200	0.24	572.688
Macrólidos	2.59	1.004.920	1	1.004.920
Tetraciclinas	0.66	256.080	0.50	128.040
Carbenicilina	0.37	143.560	6	861.360
Cloranfenicol	0.09	34.920	3	104.760
Otros	1.39	539.320	-	1.078.640
	<u>62.95</u>			<u>24.887.716</u>
Cotrimoxazol	5.00	-	1.90	1.208.111
TOTAL	67.95	26.095.827 g

Nº de estancias: 38.800.000 en 1983 (excluyendo las camas psiquiátricas).

I.3.1. CONSUMO EN GRAMOS Y D.D.D. POR SUBGRUPO TERAPEUTICO.

El estudio multicéntrico al que nos referíamos ha sido realizado sobre una muestra de 3.700.000 estancias hospitalarias (12.500 camas) representa un porcentaje de un 7 % de las camas del país. Los datos obtenidos en esta encuesta sobre D.D.D./100 estancias podrían ser extrapoladas al total de estancias del país, que se estima prescindiendo de las camas de índole psiquiátrica en 38.800.000 estancias (1983). Los resultados de dicho cálculo se observan en la TABLA XV.

El análisis de las D.D.Ds en el estudio de la AEFH muestra que las penicilinas constituyen la mayor parte del consumo hospitalario de antibióticos, previéndose que un 41 % de las estancias podrían haber estado sometidas a este tipo de antibioterapia. El 2º grupo de antibióticos utilizados en el hospital son las cefalosporinas y en 3er. lugar los amigluucósidos. Este estudio del consumo puede compararse en la TABLA XVI. Es la obtenida por Dianne Kennedy (9) para un muestreo de hospitales americanos en 1981. Como vemos en esta estadística americana, el uso de penicilinas ofrece un total de 30 D.D.D./ 100 camas menos que la obtenida para España que es del 41 % sin embargo, el uso de cefalosporinas en los hospitales americanos es superior (15.77 D.D.Ds/ 100 camas EE.UU vs 9.91 D.D.Ds / 100 camas en España). La mayor disparidad se debe al importante uso en hospitales americanos de tetraciclinas (9.67 D.D.Ds / 100 camas en EE.UU vs 0.66 D.D.Ds en España). Sin embargo, si sumamos el total de penicilinas y tetraciclinas en hospitales americanos obtendremos una cifra de D.D.Ds similar a la obtenida en España sumando también penicilinas y tetraciclinas, lo que puede indicar que en nuestro país se utilizan en el ámbito hospitalario penicilinas para indicaciones que están cubiertas con tetraciclinas en los Estados Unidos.

TABLA XVI
 1981. USO HOSPITALARIO DE ANTIBIOTICOS EN EE.UU DDD/100 ESTANCIAS.

PENICILINAS	13.86 (16.21 España)
AMINOPENICILINAS	15.15 (25.58 ")
CEFALOSPORINAS	15.77 (9.91 ")
TETRACICLINAS	9.67 (0.66 ")
CLORANFENICOL	0.39 (0.09 ")
AMINOGLUCOSIDOS	4.14 (6.15 ")
MACROLIDOS	6.07 (2.59 ")

Datos I.M.S.

En el caso de los aminoglucósidos el consumo parece similar siendo ligeramente elevado en España (6.15 D.D.Ds en España vs 4.14 D.D.Ds en EE.UU). Por el contrario los macrólidos son más utilizados en EE.UU (6.07 en EE.UU vs 2.59 en España). La cifra total de D.D.Ds en ambos quizás es similar aunque ligeramente más baja en España (68 D.D.D./ 100 camas en España vs 74 D.D.D./ 100 camas en EE.UU). Por supuesto estas cifras tan elevadas no indican estrictamente que un 68 o un 74 % de los pacientes están bajo tratamiento antibiótico.

Por un lado, el peso en gramos de las D.D.Ds con las que se viene trabajando internacionalmente son más bajas y no están ajustadas a las D.D.Ds reales utilizadas en los hospitales. Por otra parte, estas estimaciones de D.D.Ds / 100 camas no toman en cuenta la terapéutica asociada: así un enfermo tratado durante una sola estancia con 2 antibióticos, quedaría reflejado como 2 estancias bajo antibioterapia. Suponiendo que casi un tercio de los pacientes que reciben antibióticos en un hospital reciben terapia combinada las cifras anteriormente mencionadas se reducirían, a los efectivamente encontrados en la evaluación directa del número de individuos sometidos a tratamiento a través de auditorías de antibióticos (véase CAPITULO IV) que es cercana al 45 % (9).

I.3.2. ESTIMACION COMPARATIVA DE COSTES HOSPITALARIOS POR ANTIBIOTICO.

En la TABLA XVII se presenta la cifra global del gasto médico hospitalario de antibióticos para 1980 que ascendió a 2.066 millones de pesetas. Esta cifra procedente del Congreso de AEFH en Granada 1982, comunicada por E. Granda et al. (3), probablemente se habría reducido en los últimos años ligeramente. Sin embargo, la estructura del consumo en relación con los distintos antibióticos viene a ser constante: las cefalosporinas suponen el 39 % de los gastos hospitalarios en antibióticos seguidos por penicilinas (32 %) aminoglucósidos (21 %) y otros antibióticos en cifras inferiores al 5 %.

De todas formas no hay que olvidar, que el uso de antibióticos en el hospital sólo responde del 7.5 % aproximadamente, del consumo extrahospitalario de antibióticos, cifra muy consistente con los porcentajes de consumo de antibióticos en uno y otro medio.

Hemos intentado realizar algunas pesquisas acerca del uso de antibióticos en hospitales públicos vs. privados, sin embargo la escasa infraestructura de la mayor parte de estos últimos centros han hecho inviable esta investigación: en varios de los centros consultados no existía ningún dato centralizado sobre este punto ni la preocupación de acceder a ellos.

TABLA XVII. CONSUMO DE MEDICAMENTOS EN EL MEDIO HOSPITALARIO
DEPENDIENTE DE LA SEGURIDAD SOCIAL Y EXTRAHOSPITALARIO.
ESTUDIO COMPARADO EN 1980 (3).

* IMPORTE TOTAL DE PRESTACION FARMACEUTICA. 1980.

136.805.000.000 pts.

MEDIO HOSPITALARIO		MEDIO EXTRAHOSPITALARIO	
1.- Hematología. cristaloides, coloides.	2.190.942.000	1.- Antibióticos	26.211.278.000
2.- Antibióticos	2.066.892.000	2.- Aparato Dig	23.315.443.000
3.- Citostáticos, contrastes rx	529.600.000	3.- Vasodilata- dores	16.355.742.000
4.- Aparato Dig	459.827.000	4.- Aparato Resp	15.563.528.000
TOTAL	5.247.261.000		81.445.991.000
DEL PRESUPUESTO DE FARMACIA	8 50,69		8 67,06

Granada, 1983. Congreso de la AEFH.

**I.4. CONSUMO TOTAL ESTIMADO POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS EN
MEDICINA HUMANA.**

I.4.1. CONSUMO TOTAL POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

**I.4.2. COMPARACION DEL CONSUMO CON PAISES DEL ENTORNO
GEOGRAFICO.**

**I.4. CONSUMO TOTAL ESTIMADO POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS EN MEDICINA
HUMANA.**

I.4.1. CONSUMO TOTAL POR SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

El consumo total por subgrupo terapéutico reflejado en Kg/año se encuentra expresado en las TABLAS XVIII y XIX. Hemos incluido en ambas los datos anteriormente expuestos sobre estimación del consumo de antibióticos en hospitales, con efectos comparativos. Debemos una vez más poner de manifiesto la aparente disparidad entre las cifras que se obtienen a partir de las fuentes de datos I.M.S. respecto al Insalud. En este último caso la cifra es mucho menor y la realidad probablemente se encuentra entre ambas. Si analizamos por distintos subgrupos terapéuticos observaremos que las disparidades se dan preferentemente en el caso de las tetraciclinas y penicilinas, lo que sugiere que una parte importante de este consumo no se produce con cargo a la Seguridad Social, o lo que es lo mismo que existe para este grupo de antibióticos una venta directa no ligada a prescripción del Insalud se puede sugerir que estas desviaciones de consumo irían a parar a profilaxis y tratamiento de infecciones buco-dentales y quizás otro tipo de infecciones ambulatorias de carácter privado como en el caso de las enfermedades de transmisión sexual. La desviación es mucho menor con antibióticos caros que requieren por razones médico-sociales ser prescritos a través de

TABLA XVIII. 1983. ANTIBIOTICOS EN ESPAÑA EN MEDICINA HUMANA.
CONSUMO TOTAL / KG / AÑO.

	EXTRAHOSP	HOSP	% HOSP	
			del TOTAL	TOTAL
TETRACIC	44.678	128	0.20	44.806
CLORANFEN	2.606	104	3.80	2.710
AMINOPEN	195.227	9.925	4.80	205.152
CEFALOSP	17.086	7.690	31.00	24.776
COTRIMOXA	68.886	1.209	1.72	70.095
MACROLID	36.428	1.004	2.60	37.432
PENICILIN	11.470	3.522	23.00	14.992
AMINOGLIC	1.270	572	31.00	1.842
TOTAL	377.651	24.154	6.01	401.805 KG

Elaboración propia a partir
de fuente de datos: I.M.S.

TABLA XIX. 1983. ANTIBIOTICOS EN ESPAÑA EN MEDICINA HUMANA
CONSUMO TOTAL / KG / AÑO.

	EXTRAHOSP	HOSP	% HOSP del TOTAL	TOTAL
TETRACIC	19.872	128	0.64	20.000
CLORANFEN	1.436	104	6.75	1.540
AMINOPEN	167.761	9.925	5.58	177.696
CEFALOSP	16.000	7.690	32.46	23.690
COTRIMOXA	72.273	1.209	1.64	73.482
MACROLID	22.644	1.004	4.24	23.648
PENICILIN	6.896	3.522	33.80	10.418
AMINOGLIC	581	572	49.56	1.154
TOTAL	307.463	24.154	7.28	331.628 KG

Elaboración propia a partir
de fuente de Datos: INSALUD.

de recetas sería el caso de las cefalosporinas. Las estimaciones ponderales sin embargo sirven menos para valorar las prioridades del consumo en especialidades farmacéuticas como para obtener la proporción real del consumo hospitalario vs. extrahospitalario.

Como se puede deducir de las TABLAS anteriores, sólo entre el 6 y el 8 % de los antibióticos parecen ser utilizados en el hospital, lo que da una idea de la magnitud del mercado extrahospitalario.

Según los datos muy fiables aunque relativamente incompletos del Insalud que se presentan en la TABLA 19, existen algunos subgrupos de antibióticos que superan sin embargo, con creces ese 6-8 % para llegar a un consumo hospitalario que constituye del tercio a la mitad del total. Estos subgrupos terapéuticos son los que se podrían considerar de uso fundamentalmente hospitalario y, como vemos, son las cefalosporinas, las penicilinas de pequeño y reducido espectro y los aminoglucósidos. Todos ellos tienen obviamente en común el hecho de ser fármacos para la utilización parenteral, y por tanto que poseen en la práctica extrahospitalaria los problemas derivados de la dependencia de personal A.T.S. que proceda a su aplicación.

En conjunto la evaluación que hemos realizado para el consumo total de antibióticos en España en, medicina humana, muestra que la cifra anual de consumo de antibióticos debe situarse entre las 350 y 400 toneladas.

I.4.2. COMPARACION DEL CONSUMO CON PAISES DEL ENTORNO GEOGRAFICO.

Dado que el tipo de envases utilizados en el área de nuestro entorno geográfico para el consumo de antibióticos es aproximadamente equivalente, hemos preferido efectuar los estudios comparativos sobre consumo de antibióticos a partir de unidades- envase

En la TABLA XX resumimos los datos obtenidos a partir del análisis de la información del I.M.S. 1982. Las cifras de cada país fueron corregidas por nosotros para adaptarlas al número de habitantes en España en 1982, esto es, reflejarían el consumo en unidades-envase de los distintos países si tuviesen igual número de habitantes que España.

Yendo de lo general a lo particular, parece evidente que el consumo español es el más alto de entre los 6 países comparados, aunque es seguido muy de cerca por el consumo francés e italiano y, a una mayor distancia por el consumo griego. El consumo en Alemania y en el Reino Unido parece espectacularmente más bajo: parecemos de hecho consumir para el mismo número de habitantes, 5 veces más antibióticos que Alemania, y 8 veces más que el Reino Unido. Repetimos, que en relación con los países desarrollados y vecinos como Francia, sólo consumimos un 10 % más de antibióticos. Se podría de hecho considerar que el área del Sur de Europa desde el punto de vista cuantitativo por razones que serán discutidas más adelante, el consumo de antibióticos es muy superior al del Norte de Europa. Analizando los datos por distintos subgrupos terapéuticos, destacaremos en primer lugar la particular estructura del consumo en Grecia, que podríamos considerar como correspondiente a etapas superadas en nuestro país. Así, el importante uso de asociaciones penicilina + estreptomina en comparación con otros países incluyendo España es evidente. En todo caso, y en cifras 6 veces menores, España es el segundo país en el consumo de esta asociación, seguido por Francia e Italia y a mucha mayor distancia el Reino Unido que apenas utiliza este tipo de terapia.

En el caso de las tetraciclinas las cifras españolas y francesas son similares aunque estas últimas se valoran a la cabeza de los países considerados.

El consumo de cloranfenicol, es análogo para España, Francia e Italia.

TABLA XX. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN UNIDADES DE 6 PAISES EUROPEOS. (Unidades I.M.S./miles. Cifras corregidas para 36 millones de habitantes en España. 1982.)

ANTIBIOTICO	ITALIA	ALEMANIA	FRANCIA	GRECIA	U.K	ESPAÑA
TETRACICLINA	4.311	3.724	14.725	1.731	756	12.403
CLORANFENICOL	919	53	1.192	669	5	994
AMINOPENICIL	15.868	1.141	19.470	18.691	4.598	28.017
CEFALOSPORINA	24.381	618	4.384	9.907	1.224	6.044
COTRIMOXAZOL	6.299	3.534	4.856	3.801	1.247	6.249
MACROLIDOS	11.043	1.167	11.948	6.830	2.157	8.452
PEN + ESTREP	348	23	372	5.198	3	850
PENICILINAS	4.220	4.657	4.663	6.714	1.728	10.830
AMINOGLUCOS	6.352	108	6.893	10.890	9	8.112
CARBENICILI	110	9	-	83	10	149
OTROS	1.755	4	3.858	2.016	11	654
TOTAL	75.606	15.038	72.364	66.530	11.748	82.754
GRUPO J*	85.196	21.630	95.390	71.946	13.177	106.245

(Elaboración propia a partir de datos I.M.S.)

* Corresponde al Grupo Terapéutico IMS Antiinfecciosos en Gral. incluyendo preparados antifúngicos, antisépticos, etc., no incluidos previamente como antibióticos.

Las aminopenicilinas son el subgrupo terapéutico en el que España destaca muy por encima de los países con los que la hemos comparado. Las razones para ello pueden ser complejas de analizar y podrían referirse a la extensión de la red de la Seguridad Social en España, así como a su insuficiencia en una atención primaria que permite diagnosticar y por tanto aplicar indicaciones adecuadas de tratamiento antibiótico.

En el caso de las cefalosporinas nuestro nivel de consumo se encuentra en cifras más medias situándose por debajo de los griegos aunque por encima de los franceses. En este caso llama poderosamente la atención el aparente hiperconsumo de cefalosporinas en Italia, que viene a sustituir en gran parte el consumo español en aminopenicilinas.

El cotrimoxazol, se consume en España en proporciones similares a las italianas siendo ligeramente superior al consumo francés.

Para los macrólidos, España se encuentra en el 3er. lugar por detrás de Francia e Italia.

De nuevo en el caso de las penicilinas España se encuentra en el 1er. lugar del consumo, siendo aproximadamente igual al doble de otros países del entorno.

Para los aminoglucósidos, por último, nuestra cifra sería inferior a la griega y algo superior a la francesa e italiana.

Si atendemos a la verosimilitud de los datos I.M.S., llama poderosamente la atención el hecho de que el Reino Unido consume 10 veces menos aminoglucósidos por habitantes que Alemania, entre 70 y 80 veces menos que Italia y Francia, y de 90 a 100 veces menos que Grecia o España.

Considerando globalmente todos estos datos se podría presumir que los países del Norte de Europa tienden a un consumo muy bajo de todos los subgrupos terapéuticos, que Grecia se encuentra en una situación intermedia en la que con un consumo medio-alto sigue utilizando pautas terapéuticas pretéritas junto a un hiperconsumo de cefalosporinas y aminoglucósidos, que Italia mantiene una

estructura similar a la francesa con un hiperconsumo inexplicable de cefalosporinas y que España se caracteriza por un perfil de consumo basado en el uso de antibióticos del grupo aminopenicilinas y tetraciclinas, con un uso sin embargo, importante, de macrólidos y penicilinas siendo de nivel medio para cefalosporinas y aminoglucósidos. Sin duda este perfil terapéutico demuestra graves insuficiencias en el control de la antibioterapia pero sugiere una tendencia a la adecuación de los subgrupos terapéuticos a las necesidades reales.

En la TABLA XXI, hemos presentado de forma resumida el orden de subgrupos terapéuticos en 5 países de nuestro entorno. Llama la atención la similitud entre el perfil terapéutico francés y español en relación con los otros países que muestran patrones muy diferentes.

TABLA XXI. ORDEN DE LOS SUBGRUPOS TERAPEUTICOS EN 5 PAISES DE NUESTRO ENTORNO.

ITALIA	ALEMANIA	FRANCIA	ESPAÑA	REINO UNIDO
=====	=====	=====	=====	=====
1.- CEFALOSP	PENICILI	AMINOPEN	AMINOPEN	AMINOPEN
2.- AMINOPEN	TETRACIC	TETRACIC	TETRACIC	MACROLID
3.- MACROLID	COTRIMOX	MACROLID	PENICILI	PENICILI
4.- AMINOGLU	MACROLID	AMINOGLU	MACROLID	COTRIMOX
5.- COTRIMOX	AMINOPEN	PENICILI	AMINOGLU	CEFALOSP

Los datos hasta ahora revisados se reducen a la comparación con los países de nuestro entorno geográfico.

Vale la pena considerar las cifras del consumo español en relación con las de otros países muy lejanos a nuestra geografía o nivel de vida. Las cifras de consumo expresadas por D.D.D./1000 hab/día en la India, Suecia, Noruega, México y España, se reflejan en la TABLA XXII. Es patente el elevadísimo consumo español en aminopenicilinas respecto a esos 4 países mencionados. En el caso de Suecia y Noruega la disparidad se debe al diferente espectro de selección de antibióticos promovido por la práctica médica en el área escandinávica, que se vuelca hacia las penicilinas por vía oral tipo penicilina V ó hacia la penicilina G, con un bajo consumo de aminopenicilinas. En el caso de la India o México las razones del bajo consumo son probablemente diferentes y más bien relacionadas con el bajo nivel de asistencia sanitaria y por tanto farmacéutica de masas muy importantes de la población.

El espectro de consumo para el resto de los grupos terapéuticos examinados, refleja también esta situación sanitaria: así el cloranfenicol es utilizado en similares niveles en España, Suecia o Noruega, pero al menos 7 veces más frecuentemente en la India o México.

TABLA XXII. COMPARACION DE LAS DDD/1.000 HAB/DIA EN VARIOS PAISES, 1983.

TIPO DE ANTIBIOTICO	ESPAÑA	INDIA	SUECIA	NORUEGA	MEXICO
AMINOPENICILINAS	3.50	0.18	0.17	0.88	NC
CEFALOSPORINAS	0.14	NC	0.30	0.14	NC
TETRACICLINAS	1.60	1.68	NC	3.00	NC
CLORANFENICOL	0.04	0.49	0.10	0.02	0.46
MACROLIDOS	1.55	0.17	1.60	0.98	3.25
AMINOGLUCOSIDOS	NC	NC	NC	NC	0.36

Probablemente esto se relacione por una parte con la frecuencia de enfermedades diarreicas o de origen intestinal en áreas tropicales; también con el relativo bajo costo de este antibiótico y por último con la menor preocupación por los efectos tóxicos de los medicamentos en países en vías de desarrollo.

En la TABLA XXIII se compara en base al Informe de B. O'Brien, "Patterns of European Diagnoses and Prescribing," basado en datos I.M.S. y completado por nosotros para la situación española del año 1983, el número de prescripciones por 1.000 hab/año que se produce en España en relación con otros países de todo el mundo. Los datos anteriormente expuestos sobre el volumen total del consumo de antibióticos por unidad y Kg se refrendan en esta información que muestra una vez más el elevado consumo español en penicilinas de amplio espectro, fundamentalmente aminopenicilinas, consumo que sin embargo, es equivalente al internacional o en límites algo inferiores para el caso de penicilinas de reducido espectro. Llama la atención que el consumo japonés de penicilinas de amplio espectro en base a prescripciones /1.000 hab/año es superior incluso al español. En el caso de las cefalosporinas se vuelve a observar el fenómeno del hiperconsumo italiano, que como veíamos venía a sustituir en este mercado al consumo de aminopenicilinas. Sobre todo, llama la atención, el consumo de este subgrupo terapéutico que son las cefalosporinas de limitadas indicaciones en la práctica clínica ambulatoria habitual en el mercado japonés que decuplica el número de prescripciones españolas por 1.000 habitantes. Es difícil explicar las razones de este hecho, que ocurre para prácticamente todos los subgrupos terapéuticos, aunque debe poderse relacionar con los hábitos de prescripción en Japón en el que el médico es el vendedor de los productos farmacéuticos.

El número de prescripciones de tetraciclinas y macrólidos en España parece similar al de otros países siendo algo inferior al americano y de nuevo muy inferior al japonés. Se puede repetir el mismo comentario anterior en relación con los aminoglicósidos cuyo número de prescripciones/1.000 habitantes es la cuarta parte en España que en Japón.

TABLA XXIII. COMPARACION INTERNACIONAL DEL USO DE ANTIBIOTICOS POR EL NUMERO DE PRESCRIPCIONES/1.000 HAB/AÑO.

TIPO DE ANTIBIOTICO	ESP	FRAN	ITAL	INGL	EEUU	SUDAFRI	JAPON
	83	82	82	82	81	83	83
PEN AMPLIO ESP	421	157	208	256	99	119	-
PEN REDUCIDO ESP	92	-	-	119	212	110	-
PEN EN GENERAL	513	-	-	375	311	228	588
CEFALOSPORINAS	52	-	169	-	-	17	625
TETRACICLINAS	131	-	-	144	103	-	-
MACROLIDOS	118	-	-	-	136*	39	214
AMINOGLUCOSIDOS	45	-	-	-	-	-	136

* Eritromicina.

(I.M.S.)

Eligiendo 5 antibióticos representativos de los grupos de tetraciclinas (doxiciclina), cefalosporinas (cefalexina), aminopenicilinas (ampicilina), macrólidos (eritromicina), y aminoglicósidos (gentamicina).

El Informe "Management Sciences for Health" de setiembre de 1984, refiere las siguientes conclusiones obtenidas sobre datos de ventas en EE.UU, Japón, México, Francia, España, Reino Unido, Italia, Brasil, Argentina, Canadá, Alemania Federal, Australia,

Venezuela, Suecia y Sudáfrica en 1983:

1.- DOXICICLINA. Su mayor consumo se concentra en Australia, Francia, Suecia, Alemania y España. El consumo menor se da en México, Argentina y Venezuela.

2.- CEFALEXINA. El mayor consumo está representado por Japón, seguido por Italia e Inglaterra. El menor consumo se da en Australia.

3.- AMPICILINA. Su mayor consumo en orden descendente es en España, seguido de México y Argentina. El uso más limitado es en Suecia seguido de Sudáfrica.

4.- ERITROMICINA. Su mayor utilización es en Australia, seguido por Canadá, Francia y Suecia. El menor consumo se registra en Sudáfrica, Estados Unidos, Inglaterra y Canadá.

Por último si atendemos al % del consumo de antibióticos dentro del mercado farmacéutico podemos obtener una imagen complementaria de los datos anteriores. En la TABLA XXIV, se expresan estos datos según Fuente I.M.S..

Como se puede observar, los % de consumo mayores (entre el 18 y el 29 %), se producen en Sudamérica siendo máximo en México y Venezuela. Son excepciones a este hecho Argentina (15.22 % del consumo) y Brasil (11.20 % del consumo).

La cifra es inferior al 15 % en los países de Europa Occidental estando España, al mismo nivel que Italia pero por encima de Francia e Inglaterra, siendo este último país el que posee un % de consumo de antibióticos en el mercado farmacéutico menor, no llegando al 10 %.

El hecho de que España se encuentre en el nivel medio en cuanto a antibióticos consumidos en comparación con el Mercado

Farmacéutico total, no significa evidentemente que se encuentre dentro de esta media si atendemos a los números absolutos de consumo en prescripción, unidades-envase o gramos. Como conocemos, el consumo español, se encuentra en los límites elevados del consumo real y por tanto, el hecho de que se mantenga en la media del porcentaje del Mercado Farmacéutico no indica más que el resto del mercado se encuentre también proporcionalmente elevado. Evidentemente las razones que llevan a un alto consumo de antibióticos en el país deben poderse aplicar a otras áreas de la farmacoterapia.

TABLA XXIV. PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS DENTRO DEL MERCADO FARMACEUTICO. (I.M.S.)

PAIS	% DEL CONSUMO
VENEZUELA	29.00
MEXICO	20.60
URUGUAY	19.60
COLOMBIA	18.00
BOLIVIA	18.00
ARGENTINA	15.22
ITALIA	13.60
ESPAÑA	13.60
BRAZIL	11.20
FRANCIA	10.40
INGLATERRA	8.40

Queda por último aclarar que los datos que acabamos de comentar de relación porcentual del consumo de antibióticos respecto al

gasto farmacéutico nos dan una idea aproximativa de la utilización de los antibióticos en distintos países, y nos permite realizar un estudio comparativo de los mismos. Sin embargo, como lo hemos aclarado en varias ocasiones estos datos no deben considerarse ni los únicos ni los definitivos, sino simplemente los que nosotros hemos podido recoger después de múltiples esfuerzos.

Como ejemplo del carácter aproximativo de algunos de los datos ofrecidos, hay que considerar que, en términos estrictos, lo que consideramos consumo de antibióticos en Medicina Humana se debería referir a lo efectivamente ingerido o inyectado por los individuos bajo tratamiento. Sin embargo, probablemente se incluye en el término global de consumo también los antibióticos que una vez prescritos o adquiridos no llegan a consumirse de forma efectiva.

I.5. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN GANADERIA.

I.5.1. GENERALIDADES.

I.5.2. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN GANADERIA.

I.5.2.1. PORCINA.

I.5.2.2. AVICOLA.

I.5.2.3. OVINA-BOVINA.

I.5.2.4. CONSUMO GLOBAL DE ANTIBIOTICOS EN
PIENSO.

I.5.3. GASTO.

I.5.4. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN LA AGRICULTURA.

I.5.1. GENERALIDADES SOBRE EL USO Y CONSUMO DE ANTIBIOTICOS
EN VETERINARIA INTERNACIONAL Y NACIONAL. OBJETIVOS
DEL CONSUMO. SUSTITUCION POR OTROS PREPARADOS.

El mercado zoo-sanitario de antibióticos, incluye su utilización en terapéutica, en profilaxis, solos o unidos a vacunas, en cirugía y en el estímulo del crecimiento como suplemento en la alimentación.

Como comenta Gascón (11), hace más de 30 años que las granjas y ganaderos americanos descubrieron, fruto de un hallazgo casual, las ventajas del uso de antibióticos a dosis bajas en la alimentación del ganado y de los animales de granja.

Todo comenzó con la alimentación de estos animales con productos derivados de la fermentación industrial de las fábricas de producción de antibióticos: " produzca penicilina y coma celulosa". Estos productos contenían trazas de antibióticos, resultando en un estímulo del crecimiento. Según observó Stokstad y cols. (12) sobre "el factor de crecimiento" la alimentación en los pollos con el micelio del *Streptomyces aureofaciens* luego de extraída la clortetraciclina aumentaba su índice de crecimiento. Estos animales jóvenes alimentados con bajos niveles de una amplia variedad de agentes antimicrobianos, desarrollaron un crecimiento más rápido y unos índices de alimento/conversión del mismo, de mayor eficiencia.

Estos efectos sin embargo, no se producirán en los animales axénicos o gnotobióticos (13). Por esta razón, se cree que el mecanismo del estímulo del crecimiento mediado por los antibióticos se debe a la inhibición de bacterias que retardan el crecimiento, existentes en el tracto gastro-intestinal o de sus toxinas.

La flora intestinal ejercería una acción sobre la mucosa entérica que conduciría a un progresivo engrosamiento con una menor absorción. Por otra parte habría quizás que considerar el consumo directo de algunos rumiantes por parte de la flora intestinal.

También se ha considerado si el antibiótico disminuiría el número de infecciones en los individuos tratados, mejorando así su capacidad de engorde. Por último, en ocasiones, se ha postulado el efecto de algunos antibióticos de forma directa sobre el huésped, mejorando la absorción intestinal a través de mediadores endocrinos.

La utilización racionalizada de antibióticos en pienso disminuyó la mortalidad por infección entre los animales, permitió aumentar el número de animales bajo un mismo techo pudiendo hacinarlos con menores probabilidades de epidemias, estimuló el crecimiento e incluso surgieron fenómenos curiosos de adaptación clonal a esta situación, como la raza de "gallinas americanas" que luego se extendería por el continente europeo.

?Cuáles serían las consecuencias del uso de antibióticos consumidos crónicamente por los animales?.

La promoción del crecimiento no se da sin producir ciertas desventajas (13). El consumo de cantidades subinhibitorias de forma continuada en comunidades cerradas, selecciona y extiende cepas resistentes a antibióticos, lo que hace que la flora intestinal normal de los animales alimentados con estos suplementos, se enriquezca en bacterias resistentes a estos antibióticos. Si esta resistencia está mediada por plásmidos resistentes, la flora normal puede transferir estos determinantes resistentes a organismos intestina-

les sensibles, o a patógenos intestinales en el curso de una infección (14, 15).

Con la esperanza de disminuir este riesgo se prohibieron algunos de ellos en Inglaterra. (SWANN REPORT, 16-17).

Estos efectos positivos sobre los rendimientos ganaderos llevaron rápidamente a un abuso en la utilización de antibióticos como aditivos de piensos, que se pusieron de manifiesto sobretudo en relación con la aparición de resistencias bacterianas a los antibióticos. Los organismos de Salud Pública intervinieron en el asunto, dando lugar a situaciones de enfrentamiento entre propietarios e intermediarios y la Administración del Estado.

En Inglaterra existe desde 1971 la prohibición de administrar a los animales tetraciclinas y cloranfenicol dada su importancia en el uso humano. Otros gobiernos utilizan en la promoción del crecimiento en avicultura o en la ganadería preparados hormonales como el metiltiouracilo, que retiene líquido destinado al engorde final previo al sacrificio. Estos productos están prohibidos en nuestro país aunque se sabe de su utilización ilegal en terneros..

I.5.2. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS PARA GANADERIA EN ESPAÑA.

Es de lamentar la ausencia de publicaciones con carácter oficial y de fácil acceso al público, que traten el tema del consumo de antibióticos en uso veterinario, ganadero y agrícola. En nuestro caso, para obtener una idea del consumo de antibióticos en el área agropecuaria, hemos tenido que comenzar buscando las cifras de la cantidad de pollos, cerdos de engorde, vacas y ovejas existentes en nuestro país de su vida media, de la cantidad de generaciones de cada uno de ellos que se producen en un año y de sus etapas de crecimiento. A partir de estas cifras, nos vimos obligados a calcular la cantidad de pienso consumido por cada especie según cada etapa, y de ahí, finalmente, pudimos obtener una orientación sobre la cantidad de antibióticos consumidos por animal a lo largo de su ciclo vital hasta su sacrificio.

Más serio es aún el problema, si tenemos en cuenta que la ganadería y los animales de granja no son una población censada en su totalidad, fundamentalmente debido a aquel ganado de poca cuantía mantenido en el núcleo familiar entre pequeños productores. Esta situación es tan frecuente en nuestro medio rural que el error de cálculo si se omiten estos animales puede ser muy alto, quizá de hasta un 25 a un 50 %. Considerando estas diferencias de cálculo, tendremos una idea del terreno movedizo en el que nos vamos a introducir para la realización de estimaciones de consumo de antibióticos en el área veterinaria y agrícola.

Hemos tendido nuestras redes de acceso de datos en un número considerable de fuentes de información oficial y privada, y aún así los datos nos dejan probablemente en el área de la estimación aproximada.

I.5.2.1. CONSUMO ESTIMADO DE ANTIBIOTICOS EN PIENSO EN LA EXPLOTACION PORCINA.

Nuestro país cuenta, cada año, según los últimos censos (junio de 1984) de la producción porcina siguiente:

-lechones hasta 20 k que no consumen pienso	7.500.000	año
-cerdos hasta 50 k que consumen pienso	8.750.000	año
-cerdos de más de 50 k que consumen pienso	8.750.000	año
-reproductores sementales que consumen pienso	85.000	año
-reproductores sin parir que consumen pienso	310.000	año
-cerdas madres que consumen pienso	1.380.000	año

La alimentación en base a piensos y agua suplementados con antibióticos se extiende fundamentalmente desde su destete hasta superar los 45-50 Kg, aunque luego siguen consumiendo pienso hasta los 70 kg pero, con dosis de antibióticos en pienso inferiores. El cerdo se sacrifica al llegar a los 100 kg. El destete se produce a los 18 kg, la fase de crecimiento hasta los 30-40 kg, la de engorde a partir de los 40 kg y el sacrificio a los 100 kg. Para alcanzar este peso es necesario que pasen de 5 a 6 meses. En 15 semanas de crecimiento pasa de los 20 a los 70 kilos. En este período el cerdo consume pienso según su peso, desde 1 a 3 kg por día. Si partimos de aproximadamente un promedio de 2 kg/día durante 105 días (que son las 15 semanas en que consume pienso con antibióticos), el consumo de pienso por cerdo hasta llegar a los 70 kilos será de 210 kilos. Los cerdos criados con pienso adiccionado de antibióticos son los de engorde, o sea $8.750.000 \times 2$ tendremos 17.500.000 cerdos/año que multiplicado por 210 k de cada uno tendremos un consumo global de 3.675.000 toneladas de pienso/año con aditivos de antibióticos en la alimentación de los cerdos de engorde.

La cantidad media de antibióticos adicionados al pienso varía oficialmente (18), entre 20 y 60 g de antibióticos por tonelada de pienso (partes por millón, p.p.m.). En el caso de piensos para cerdos los antibióticos más utilizados son los siguientes y en los siguientes porcentajes: (porcentajes aproximados de consumo).

Clorhidrato de tetraciclina	40-50 %
Zinc bacitracina	30 %
Virginiamicina	10 %
Tilosina	10 %
Eritromicina	1-10 %

El consumo global de antibióticos en pienso en la producción porcina será el producto de multiplicar el promedio de las dosis máximas recomendadas, que son las que se suelen emplear, por la cantidad de pienso que le corresponde a cada antibiótico de acuerdo a ese porcentaje estimativo que comentábamos antes. En el caso de la tetraciclina, sabemos que ésta se emplea en el 40% del total del pienso. La cantidad consumida será: el 40 % de 3.675.000 toneladas (t) = 1.470.000 t de pienso. Si la dosis habitual de tetraciclinas en pienso es de 50 g/t el consumo total/año de tetraciclina en pienso porcino será de 73.5 t/año.

Para la zinc bacitracina con un 30 % serán 1.102.500 t de pienso con bacitracina. Si el promedio de dosis máximas es de 60 p.p.m. tendremos 66.15 t de bacitracina.

Para virginiamicina con un 10 % serán 367.500 t de pienso a razón de 50 g/t serán 18.37 t. Para la tilosina serán 367.500 por 30 g/t serán 11 t y por último la eritromicina el 10 % de los piensos o sea también 367.500 t de pienso con una dosis por tonelada de 20 g/t serán 22 toneladas de eritromicina en piensos

para cerdos año.

TOTAL DE ANTIBIOTICOS CONSUMIDOS EN PIENSO POR CERDOS/AÑO= 191 t

I.5.2.2. CONSUMO ESTIMADO DE ANTIBIOTICOS EN PIENSOS EN LA EXPLOTACION AVICOLA.

En el caso de los pollos, se calcula la producción avícola total en 500,000.000 de pollos al año (censo de 1984).

La vida media del pollo antes de su sacrificio es de aproximadamente 60 días. Existen 2 fases en su crecimiento. La primera fase alcanza el 1er kilo de peso, y en la segunda fase completa los 4 kg momento en el que es sacrificado. Hasta ese momento el pollo ha llegado a consumir entre los 3,5 y 4,5 kilos de pienso, de acuerdo a los últimos índices de eficiencia de alimentación vs. crecimiento.

Son por tanto 2.000,000.000 de kilos de pienso al año los que se consumen en la producción de pollos. También en el caso de la producción avícola, cada tonelada de pienso está suplementada con una dosis variable entre 20 y 60 g/t de pienso, oficialmente (18), de antibióticos. En el caso del consumo en pollos su relación (en porcentajes aproximados de consumo) es la siguiente:

Zinc-bacitracina	40 %
Clorhidrato de tetraciclina	20 %
Virginiamicina	30 %
Tilosina	5 %
Otros (eritromicina)	5 %

El consumo total de antibióticos aditivos del pienso en pollos no sería inferior a la cifra aproximada de 45.000 kilos o lo que es lo mismo 45 toneladas de antibióticos al año.

TOTAL DE ANTIBIOTICOS CONSUMIDO EN PIENSO POR POLLOS = 45 t.

I.5.2.3. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN LA EXPLOTACION DEL GANADO OVINO Y BOVINO.

¿Qué pasa con la explotación del ganado ovino y bovino?. Parece ser que el consumo de antibióticos en este sector es mucho menor. Un motivo importante se debe a que estos rumiantes a diferencia de carnívoros u omnívoros, dependen de la actividad enzimática de su flora intestinal para la digestión de su aporte alimenticio, mientras que los últimos realizan su digestión mediante la secreción de enzimas digestivos .

Los herbívoros rumiantes poseen, para asegurar una digestión por flora bacteriana esencialmente anaerobia, un alargamiento del esófago que constituye un pre-estómago constituido por rumen, retículo, omaso y abomaso. En estos animales la flora intestinal es esencial para su vida, existiendo entre ambos una relación simbiótica. Por lo tanto, en los herbívoros rumiantes (como es el caso de la vaca, la oveja, el camello, etc) los antibióticos nunca podrían ser administrados por vía oral, sino única y exclusivamente por vía parenteral.

I.5.2.4. CONSUMO GLOBAL EN TONELADAS DE PIENSO.

Expondremos las cifras totales de consumo de antibióticos en pienso únicamente por cerdos de engorde y aves en un año.

A) Cifras a las que llegamos a través de los datos oficiales del Boletín Oficial del Estado y del censo de junio de 1984.

CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN PIENSO: (según datos extraídos de fuentes oficiales)

En la producción avícola	45	toneladas
En la producción porcina	191	toneladas
<hr/>		
TOTAL	236	t antibióticos/año.

Esta cifra solamente recoge el consumo de antibióticos en cerdos de engorde y aves por año y únicamente de su consumo en pienso. Como hemos comentado previamente también se consumen en el agua de bebida, en tratamientos y por supuesto las otras especies animales de granja también consumen aunque en menos cantidad (las pollos, conejos, bovinos, ovinos, caprinos, etc).

B) Cifras aproximadas proporcionadas por la Industria Farmacéutica y extraídas de los datos de su producción de antibióticos y destino de los mismos al sector agropecuario:

CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN PIENSO: (estimación realizada según comunicación de la Industria Farmacéutica).

Clorhidrato de tetraciclina	112	Ton. en pienso.
"	20	Ton. en agua.
Zinc-bacitracina	30	Ton. en pienso.
Eritromicina	7	Ton. en agua.
"	2.6	Ton. en pienso.
Virginiamicina	15	Ton.
Tilosina	30	Ton.
Otros (aminoglucósidos en tto. etc)	10	Ton.
TOTAL.....	<u>226.6</u>	Ton.

I.5.3. USO ZOO-SANITARIO EN MEDICINA VETERINARIA EN LOS
NIVELES RURAL Y URBANO. CIFRAS NACIONALES DE GASTOS
EN ANTIBIOTICOS EN VETERINARIA.

ZOO-SANITARIO.

Acúmulo del año 1983:	1.541,223.000 pts.
Acúmulo del año 1984:	1.817,038.000 pts.
(83= 100) 84/83:	1.18.

Relación de antibióticos utilizados:

Antibióticos inyectables combinados	552,656.000 pts.
" " aislados	170,117.000 pts.
" tópicos combinados	20,666.000 pts.
Antibióticos tópicos aislados.	60,000.000 pts.
" vía oral combinados	210,050.000 pts.
" " aislados	233,657.000 pts.
" inyectables combinados	19,799.000 pts.
" " aislados	5,827.000 pts.
Sulfas vía oral combinados	45,439.000 pts.
" " aislados	2,522.000 pts.
Antimamíticos intramamarios	139,865.000 pts.
" tópicos	5,867.000 pts.
Antidiarreicos vía oral	43,369.000 pts.
" inyectables	27,308.000 pts.

ADITIVOS EN PIENSO.

1983	1.350,000.000 pts.
1984	1.450,000.000 pts.
1983/1984 (1983 = 100)	12 %

I.5.4. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN EL USO AGRICOLA.

El uso de antibióticos en la agricultura sin embargo, no se ha convertido en una práctica muy popular. Parece ser que su acción es muy poco útil en la patología agrícola y en la protección de la agricultura. Además es en esta área donde los costos de los antimicrobianos exceden en la mayoría de los casos de los resultados económicos que se derivan de su aplicación protectora.

En la República Federal de Alemania estos se encuentran prohibidos, lo mismo que en Estados Unidos. Entre otras razones como las ya comentadas, se supone que el producto residual del antibiótico al no ser metabolizado como en la especie animal, serán consumidos directamente por el hombre. También el personal que se tiene que encargar de esparcirlos, puede inhalar gran parte de ellos. Ambas causas podrían ser factores importantes de la aparición de cepas resistentes, y por lo tanto por sus efectos ciertamente contraproducentes y el factor económico es que se utilizan muy poco. (19, 20, 21)

En India, algunos patógenos bacterianos y fúngicos agrícolas se controlan con antibióticos. En Japón se utilizan la Blastidina S en los cultivos del arroz.

En nuestro país, el uso de antibiótico en la agricultura es escaso. Los principios activos más utilizados son: Kasugamycina, Estreptomycina, Terramicina, y la Polioxina que es un antifúngico.

La Kasugamycina se extrae del *Streptomyces kasugaensis*. Es un aminoglucósido con espectro fundamentalmente anti-*Pseudomonas* y de bacterias de las plantas como la *Pseudomonas tabaci*, aunque también es activo en *Salmonella*, *Brucella*, *E. coli*, *Proteus*, *Shigella* y *Klebsiella*. Se utiliza en el hombre.

La técnica más utilizada por efectiva y por su duración (un año) es la de aplicación directa al centro del tronco por múltiples perforaciones que se realizan el corazón del mismo, de tal forma que a través de la savia se dispersa el antibiótico hasta su extremo distal. Es un método costoso y que debe repetirse anualmente. No hay otros usos a destacar.

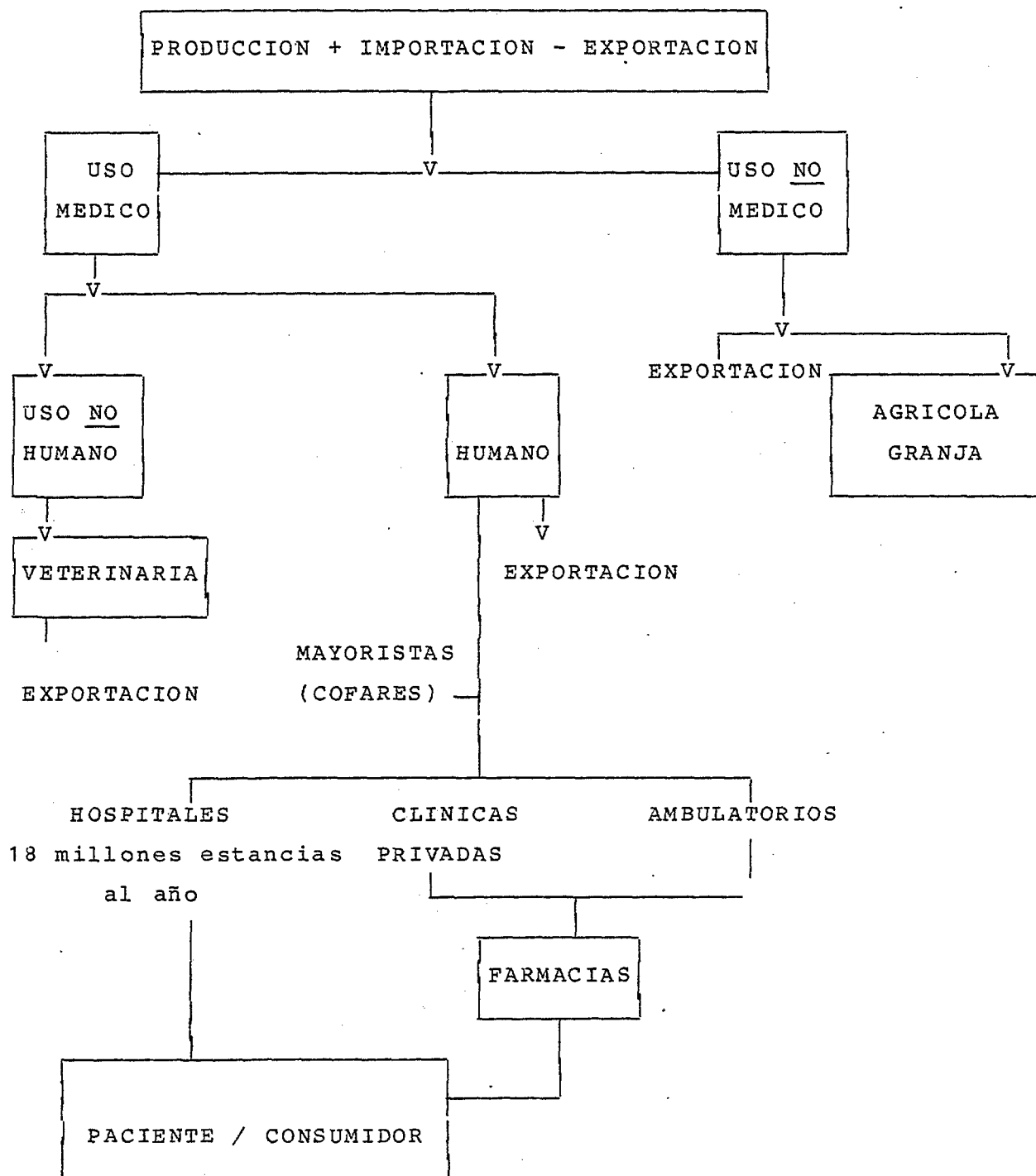
I.6. ESTRUCTURA DEL CONSUMO GLOBAL DE ANTIBIOTICOS.

CANALES DE DISTRIBUCION.

Habiendo analizado en los APARTADOS anteriores los distintos aspectos relacionados con el consumo de antibióticos en España, nos ha parecido conveniente representar de forma conjunta, los canales de distribución, gasto y utilización de estos fármacos. En efecto, la problemática ligada al consumo de antibióticos debe ser considerada de forma global, ya que las posibles consecuencias médico-sanitarias del mismo, dependen del conjunto de factores que juegan en los planos médicos, veterinarios, agrícolas, ganaderos, comerciales e incluso industriales. En realidad, una política global de antibióticos debería tomar en cuenta de forma simultánea todos esos elementos. En la TABLA XXV, y en forma de diagrama de flujo, se sintetizan los cauces de distribución de los antibióticos. Este modelo se repetirá en las TABLAS XXVII y XXVIII. La cantidad neta de antibióticos disponibles para su distribución en nuestro país, es la suma de los antibióticos producidos más los antibióticos importados, e inmediatamente la distribución del consumo podría dividirse en relación con la aplicación en el uso médico o no médico de estas drogas. Dentro del uso médico, los antibióticos pasan al consumo en medicina humana y al consumo en medicina veterinaria. En ambos casos, una parte de los antibióticos se consumen en el país, y otra parte se exporta. El uso médico no humano evidentemente, se centra en el consumo veterinario. La gran mayoría de los antibióticos destinados al consumo humano, se distribuye a través de oficinas mayoristas de Farmacia, y llega a través de las ellas al paciente extrahospitalario/consumidor. Por otro lado, el consumidor hospitalario, representado en un volumen de 18 millones de estancias al año en todo el país, constituye el segundo sector importante en el consumo. El consumo en ambulatorios es muy bajo. Hay que recordar que los 150 millones de consultas al año que se producen en esas instituciones, dan lugar a unos 450 millones de recetas generales al año, pero con la particularidad de que estas recetas, considerando entre ellas las de antibióticos, serán despachadas en las oficinas de Farmacia y no en el propio ambulatorio.

I.6. ESTRUCTURA DEL CONSUMO GLOBAL DE ANTIBIOTICOS.
 CANALES DE DISTRIBUCION.

TABLA XXV. CAUCES DE DISTRIBUCION DE ANTIBIOTICOS.



150 millones de consultas/año
 454 millones de recetas/año

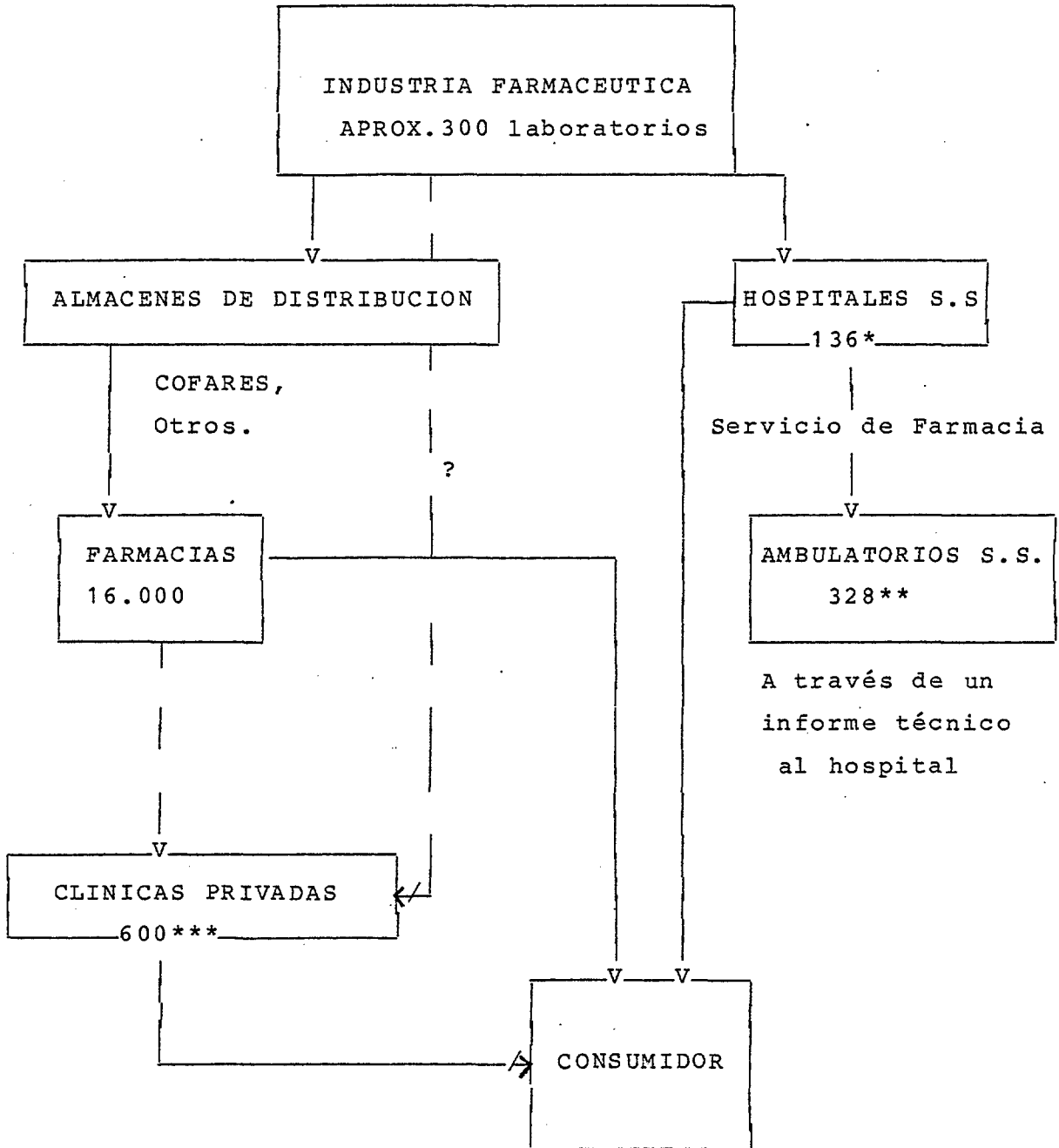
Una mejor precisión en este cauce de distribución se obtiene examinando la TABLA XXVI.

Los aproximadamente 300 laboratorios distribuidores de antibióticos, suministran directamente los mismos a la red hospitalaria pública, incluyendo los 136 hospitales de la Seguridad Social, y posiblemente también a hospitales privados. La distribución dentro de los hospitales públicos, está a cargo de los farmacéuticos responsables de Farmacia Hospitalaria, que dispensan los antibióticos a las plantas de hospitalización. Además, estas Unidades de Farmacia Hospitalaria, suministran también antibióticos a los ambulatorios de la Seguridad Social correspondiente a la zona del Hospital, bajo requerimiento de un informe técnico.

En cuanto al consumo extrahospitalario la Industria Farmacéutica suministra los antibióticos a los grandes mayoristas, como la Cooperativa de Farmacia de España (COFARES) que a su vez distribuye los antibióticos a las aproximadamente 16.000 Farmacias del país, que son las encargadas de distribuir directamente al consumidor y a algunas clínicas privadas.

En la TABLA XXVII, se expresan de forma conjunta las cantidades de antibióticos consumidos en los distintos sectores. El dato referente al uso veterinario de los antibióticos, nos ha sido imposible obtenerlo, pero a través de las estimaciones económicas podría ser evaluado en unas 30-35 t. El consumo humano como ya hemos visto, oscila según las distintas evaluaciones entre 335-375 t, de las que, unas 25 t se utilizan en el ámbito hospitalario, y de 300-350 en el extrahospitalario como respuesta a la demanda generada por los ambulatorios y clínicas privadas. Por otro lado, el uso no médico de los antibióticos se produce esencialmente en el área agrícola y ganadera, con un consumo mínimo estimado de unos 225 t, que, aunque se excediesen los límites tolerados por la legislación oficial, esta cifra podría pasar a unas 400 toneladas.

TABLA XXVI. CANALES DE DISTRIBUCION DE ANTIBIOTICOS EN MEDICINA.

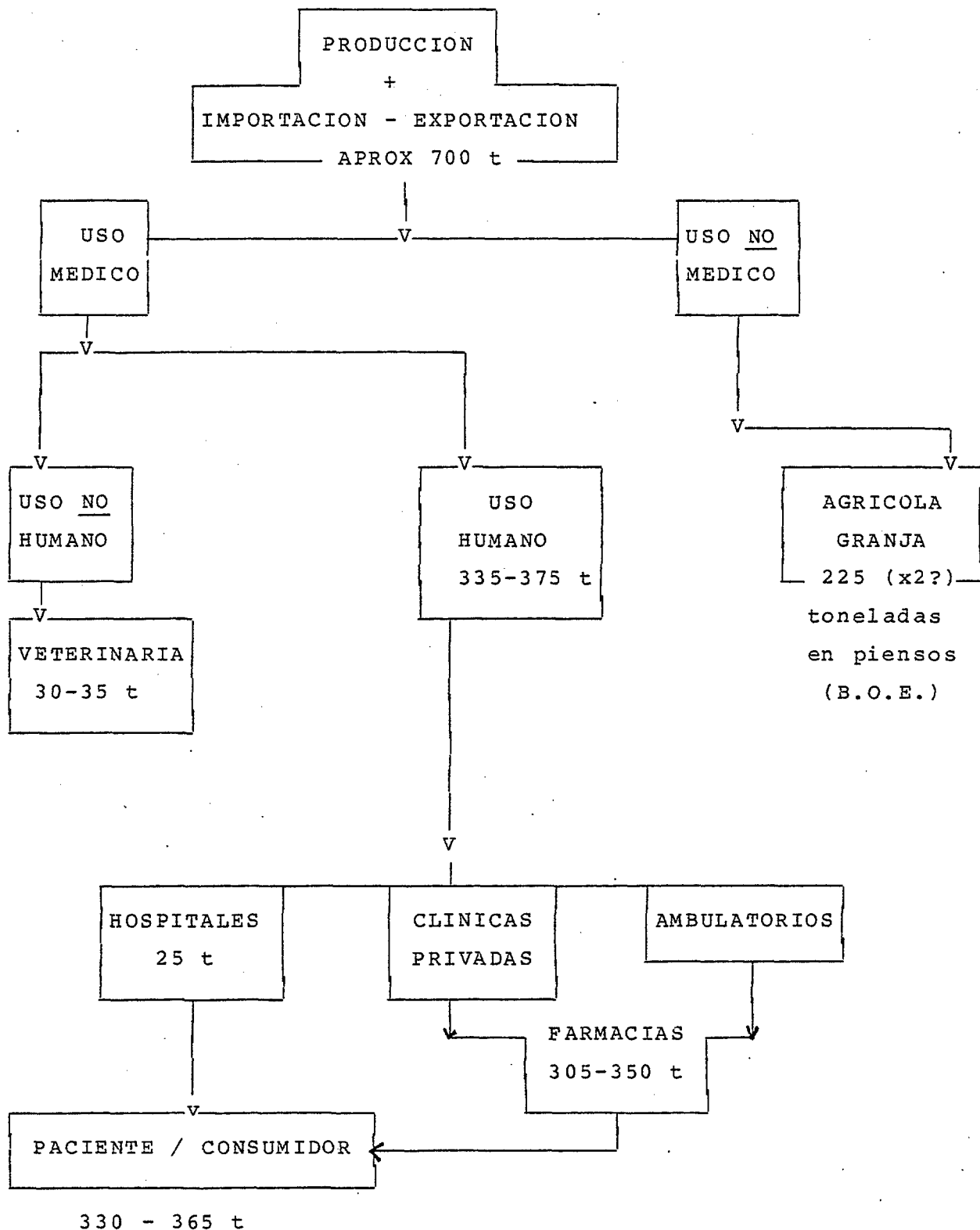


* Faltan los Hospitales Clínicos, y en el último año los hospitales de Torrecárdenas, Móstoles y Elda (1983). TOTAL 48.000 camas.

** Más 710 Consultas y 415 Servicios de Urgencias.

*** TOTAL 39.000 camas (25.000 concertadas con la Seguridad

TABLA XXVII. DISTRIBUCION Y CONSUMO DE ANTIBIOTICOS. (1984)



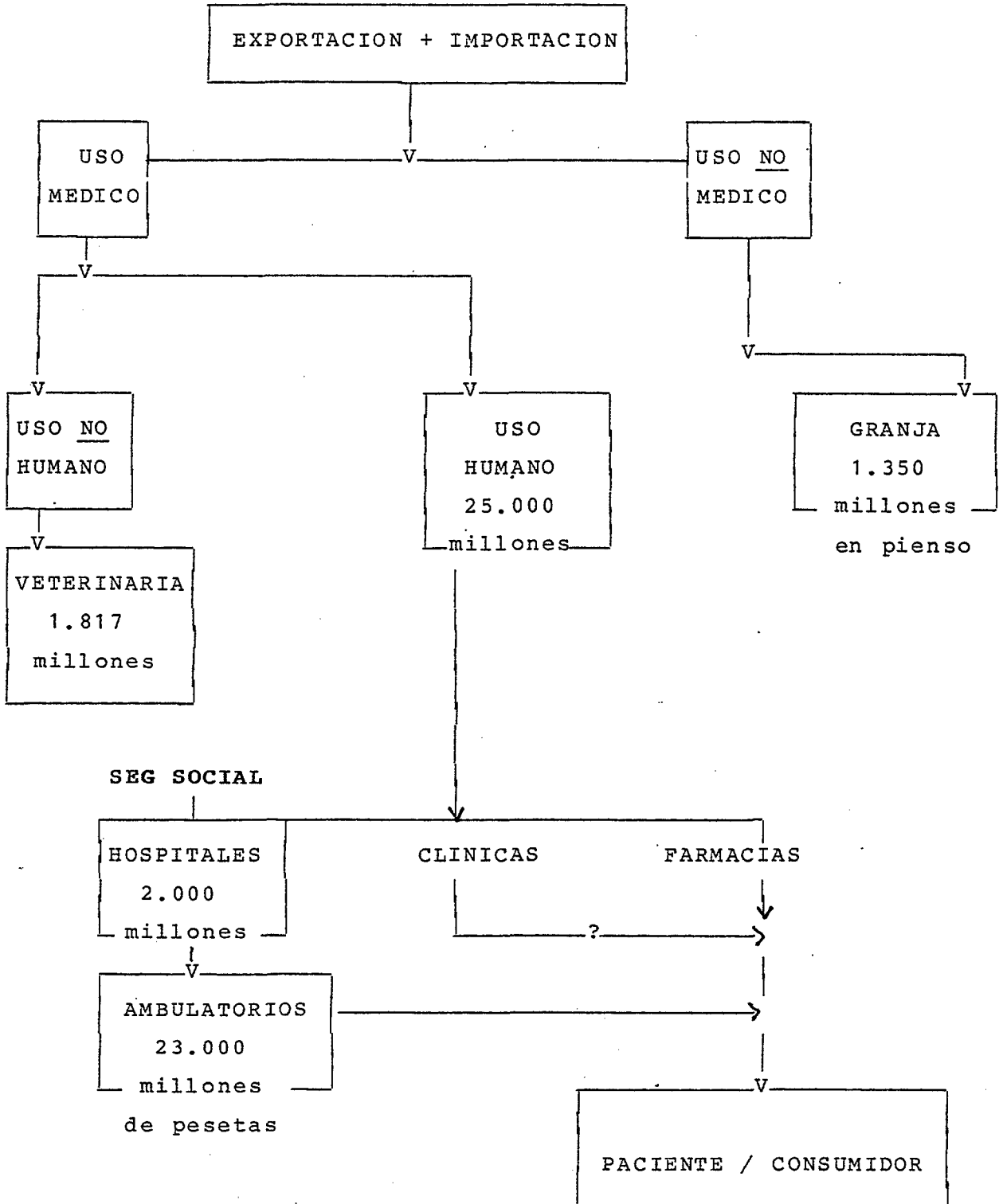
En conjunto, se podría calcular que el consumo anual de antibióticos en el país se aproximaría a las 700 t. Esta cifra debe ser equivalente a la resultante de la producción más importación, menos exportación, menos transformación, menos stock.

En la TABLA XXVIII, se utiliza el mismo diagrama para el cálculo económico, centrado en el año 1984. El gasto de antibióticos en medicina veterinaria es de 1.817 millones de pesetas, y de 25.000 millones el gasto en el consumo humano. La gran mayoría de este gasto, 23.000 millones, se produce en el área extrahospitalaria a partir de las prescripciones realizadas en los ambulatorios.

En el uso agrícola y ganadero, el consumo supone un gasto de 1.350 millones de pesetas en 1984, así es que, el gasto total nacional durante este año en antibióticos, se acercaría a las 30.000 millones de pesetas, lo que supone que cada ciudadano español contribuye con 600 pesetas al año al mercado nacional de antibióticos.

Queremos por último señalar, una vez más, que aunque las cifras generales a las que hemos llegado, muestren una general coherencia con las que se pueden obtener a partir de los diferentes sectores analizados independientemente, no pretenden significar más que un marco estimativo en el que encuadrar una futura Política Nacional de Antibióticos, basada en planteamientos cuantitativos rigurosos.

TABLA XXVIII. DISTRIBUCION Y GASTO DE ANTIBIOTICOS. (1984)



II

FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN ESPAÑA.

II.1. ANALISIS GENERAL DE LOS FACTORES.

II.2. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS Y MICROBIOLOGICOS.

II.2.1. POBLACION ESTIMADA QUE REQUIERE EL TRATAMIENTO CON
ANTIMICROBIANOS.

II.2.2. LA FLORA BACTERIANA Y LA RESISTENCIA A
ANTIBIOTICOS COMO DETERMINANTES DEL CONSUMO
(BACTERIAS, CAMBIOS DE FLORA, ETC.).

II.3. FACTORES RELACIONADOS CON LAS INDICACIONES Y HABITOS DE
PRESCRIPCION.

II.3.1. ANALISIS DE PRESCRIPCIONES POR ANTIBIOTICOS
(I.M.S.) Y POR ENFERMEDADES (I.M.S.).

II.3.2. UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA INDICACION
DEL USO DE ANTIBIOTICOS.

II.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

II.4.1. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS Y NUMERO DE
ESPECIALIDADES.

II.4.2. SISTEMAS DE MARKETING Y CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.

II.5. ASISTENCIA SANITARIA Y CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.

II.1. ANALISIS GENERAL DE LOS FACTORES.

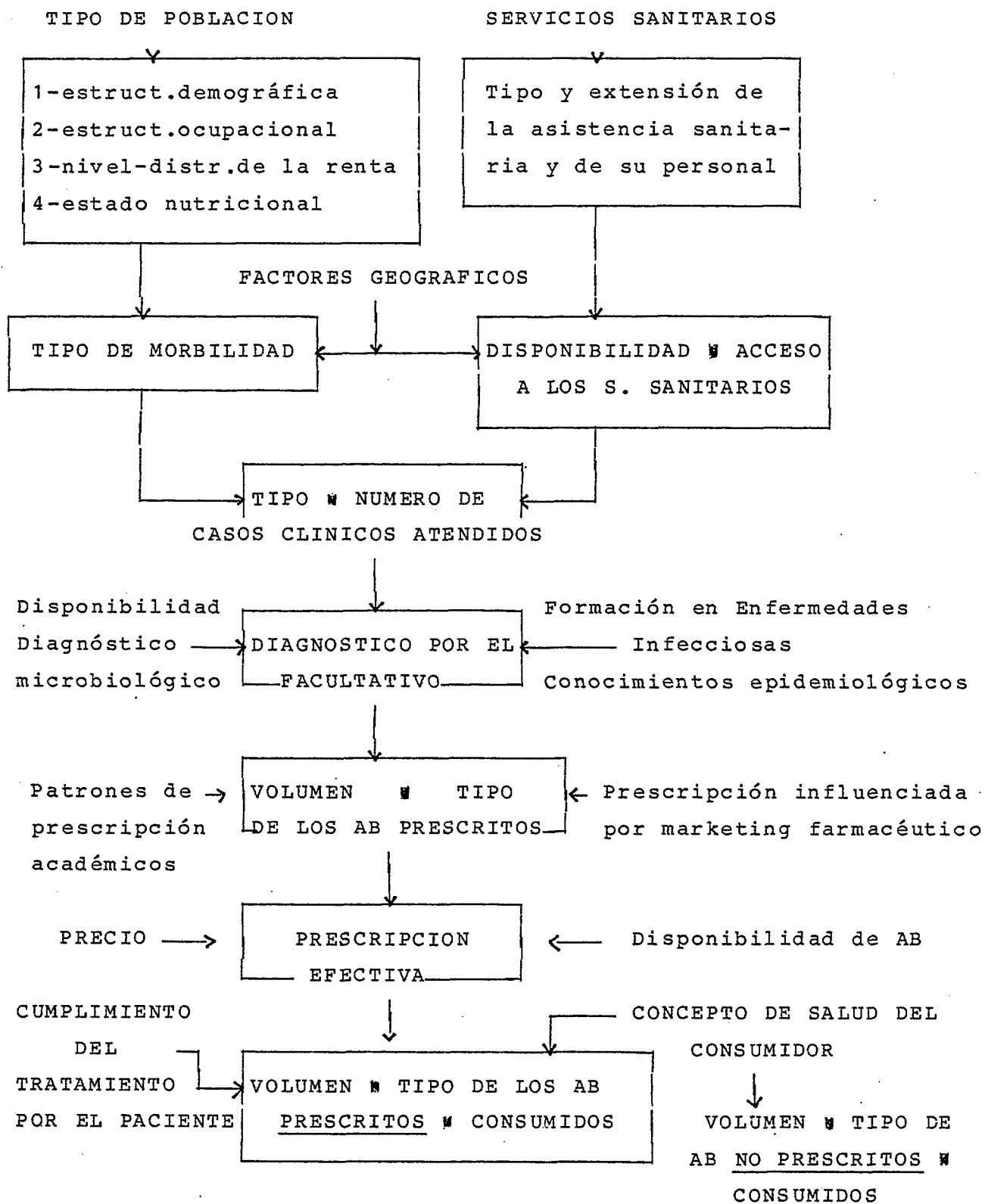
El consumo de antibióticos en una comunidad es siempre el resultado de una función multifactorial. Es necesario comprender, en efecto, la multiplicidad de causas que explican una determinada cifra de consumo. Esta consideración evitará la obtención de conclusiones excesivamente simplificadas que llevarán a planteamientos correctores de escasa utilidad. En la FIGURA 3, hemos recogido el esquema elaborado por la Institución "Management Sciences for Health", en 1984 en su "Drug Logistics Program", añadiendo algunos otros factores que entrarán en la discusión del presente capítulo.

Es importante comprender que, en última instancia, el consumo de antibióticos se relaciona con el tipo de población de la comunidad consumidora de antibióticos, así como del tipo de Servicios Sanitarios que se aplican a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedades.

El tipo de población influenciará el consumo de antibióticos en función de su estructura demográfica, de su estructura ocupacional, del nivel y distribución de la renta y, por tanto de su estado nutricional y de salud. Es evidente que estos factores repercuten directamente sobre el tipo de enfermedades presentes en la comunidad y en los aspectos de demanda social, planteamientos consumistas y disponibilidades económicas para el uso de antibióticos. Está claro por otra parte, que las circunstancias ambientales y geográficas en las que se desarrolla la comunidad condicionan también el tipo de patología infecciosa. Hay que entremezclar con estos elementos la capacidad de cada miembro de la comunidad de entrar en contacto con los Servicios Sanitarios que atienden a la misma. De este modo el modelo y extensión de la asistencia sanitaria, sus disponibilidades de recursos para la prevención, diagnóstico o tratamiento, así como de su acceso - a veces condicionado geográficamente - condicionará también la prescripción de antibióticos.

Habiendo tomado en cuenta estos factores generales, se podrá delimitar en cada caso el tipo y número de casos clínicos atendidos por los Servicios Sanitarios.

FIGURA 3. FACTORES RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS



Cuanto mayor sea este número mayor será la prescripción antibiótica potencial. Un mayor grado de precisión se obtendrá en función de la exactitud en el diagnóstico que desarrolle el facultativo, de las enfermedades infecciosas que deben ser tratadas con antibióticos. En la prescripción antibiótica influirá, el grado de conocimiento médico sobre las enfermedades infecciosas y también sobre los antibióticos, fundamentalmente en lo que respecta, a las indicaciones y efectos adversos. Es claro que un diagnóstico microbiológico preciso, puede ayudar decisivamente al diagnóstico de las enfermedades infecciosas y por tanto a las indicaciones de los antibióticos. Realizada la indicación, el tipo de prescripción va a depender a su vez de otros factores. El médico prescriptor realizará la indicación en base a su información, por una parte, basada en su experiencia previa, y, en el conocimiento más o menos actualizado de los factores de prescripción académica que aparece en la literatura científica. Sin embargo, una fuente importante de información para el médico prescriptor, es la propia Industria Farmacéutica, condicionada en muchos casos por factores de marketing. Discutiremos más tarde algunos datos sobre la correlación entre la literatura académica y la información procedente del marketing farmacéutico. No basta sin embargo una prescripción adecuada, sino que ésta debe convertirse en una prescripción efectiva así, por ejemplo, la efectividad de la prescripción puede quedar limitada (a nivel personal o del Sistema de Salud) por un precio prohibitivo del fármaco recomendable, o bien por la dificultad de acceso al mismo.

Por último, es necesario comprender que la prescripción efectiva no equivale necesariamente a la prescripción realizada, esto es, no todos los antibióticos prescritos son realmente consumidos. Existe un factor de cumplimiento del tratamiento por el paciente, evidentemente muy relacionado con el grado de educación sanitaria de la comunidad. Además y también en relación con este punto, existe un consumo en los países en lo que ello es permitido, que no ha derivado de una prescripción médica y que depende exclusivamente de la influencia recíproca de los enfermos, o en la que intervienen pseudoprofesionales no calificados.

II.2. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS Y MICROBIOLOGICOS.

II.2.1. MORBILIDAD POR CAUSA INFECCIOSA.

Como ya se ha comentado en el punto anterior, la estructura de la población y particularmente su morbilidad específica en relación con las enfermedades infecciosas, debe constituir un factor primordial para la explicación del consumo de antibióticos. Puesto que tratamos de aproximarnos a un estudio del consumo en España, hemos intentado recoger los datos existentes sobre la morbilidad por causa infecciosa de la población.

La información sobre morbilidad de la población es difícil de obtener. Existen en los países más desarrollados estadísticas que generan datos sobre algunos aspectos de la morbilidad de la población de forma periódica y continuada. En Estados Unidos, se encarga semanalmente a un grupo significativo de médicos llevar un registro de los enfermos que ven en su consulta extrahospitalaria.

En nuestro país, existen esencialmente 4 fuentes de datos aunque todas ellas ofrecen cifras todavía lejanas de las reales:

- 1 - el registro de las enfermedades de declaración obligatoria en el Boletín Epidemiológico Semanal (22)
- 2 - la encuesta de morbilidad hospitalaria (23)
- 3 - registros específicos de los diferentes hospitales
- 4 - evaluación de los datos según el análisis estadístico de la O.M.S.

Ante la inexistencia de datos que reflejan la realidad actual, y sabiendo de antemano que el error en el número de declaraciones es ostensible, manejaremos con mucho cuidado la información existente a nuestro alcance. Hemos resuelto exponer las cifras extraídas de distintas fuentes, tal cual están en su forma original, con propósitos comparativos.

1.- BOLETIN EPIDEMIOLOGICO SEMANAL.

El Boletín Epidemiológico Semanal como fuente de datos de morbilidad en enfermedades de declaración obligatoria.

A 15 se elevan el total de "nuevas" enfermedades infecciosas

que pasan a ser de declaración obligatoria, según una resolución del B.O.E. del 15 de enero de 1982 de la Dirección General de Salud Pública (22), que modifica la lista establecida en 1944 por la Ley de Bases de la Sanidad Nacional. Actualmente son 41 las enfermedades incluídas en la nueva lista de Enfermedades de Declaración Nacional Obligatoria (E.D.O.). Este cambio responde al cambio del patrón epidemiológico con alteración de la prevalencia de algunas enfermedades, así como a las consecuencias generales de los nuevos métodos de diagnóstico, de tratamiento, y de control de las enfermedades transmisibles (24).

Se agregan enfermedades como tétanos, tos ferina, parotiditis y rubéola para evaluar la eficacia de las campañas de vacunación. Se agrega también la gonococia y sífilis, la uretritis no gonocócica y la hepatitis vírica enfermedades cuya tendencia es creciente y suponen un importante problema socio-sanitario. Los procesos respiratorios agudos y las diarreas, enfermedades también recientemente incluídas suelen ser causas importantes de morbilidad en la población (25).

Las enfermedades infecciosas son las únicas que se consideran en la lista de declaración obligatoria semanal, ya que a diferencia de los procesos crónicos que se contabilizan por los registros anuales de hospitales o a través de registros específicos. Recordemos que existe una obligación por ley, de declaración semanal para todos los médicos desde 1945, lo que sin embargo no se realiza de forma efectiva por falta de los mecanismos apropiados.

En general, procesos infecciosos como poliomielitis, meningitis y paludismo se suelen declarar en el 90 % de los casos sin embargo, brucelosis, fiebre tifoidea, tuberculosis, y las enfermedades de transmisión sexual y con toda seguridad las enfermedades respiratorias agudas y las enfermedades diarreicas se declaran en una proporción muy escasa.

A la hora de valorar los datos de declaración oficial las principales limitaciones que se nos plantean son por una parte, la falta de precisión en el diagnóstico y además, el hecho ya comenta-

TABLA XXIX. BOLETIN EPIDEMIOLOGICO SEMANAL. AÑO 1982 (22).

	TASAS/ 100.000	Nº ABSOLUTOS
Infecciones respiratorias agudas	5.836.7	2.208.251
Gripe	4.418.8	1.695.637
Diarreas	1.747.9	661.307
Varicela	638.7	241.659
Sarampión	421.7	146.689
Parotiditis	212.5	80.399
Rubéola	197.7	74.803
Tos ferina	133.3	50.463
Hepatitis	60.9	23.056
Disentería	28.8	10.908
Escarlatina	27.5	10.403
Infección gonocócica	27.4	10.380
Toxi-infección alimentaria	25.0	9.474
Tuberculosis respiratoria	21.0 *	7.961
Brucelosis	20.7	7.840
Fiebre reumática	17.1	6.432
Tifoidea y paratifoidea	14.5	5.484
Neumonía	11.4	4.330
Meningococia	10.6	4.029
Sífilis	4.6	1.750
Triquina	0.8	325
Carbunco	0.8	261
F. garrapatas	0.7	272
Hidatidosis	0.6	256
F. exant. mediterránea	0.4	267
Oftalmía neonatorum	0.2	77
Paludismo	0.2	65
Lepra	0.1	47
Tétanos	0.1	47
Leishmaniasis	0.1	45

* EE.UU 13.1 (1978). España 8.987 casos (1983)

TOTAL 100.0 5.241.339

EN EL AÑO 1982 EL 12.5 DE LA POBLACION PADECIO DE UNA ENFERMEDAD INFECCIOSA.

do de la infradeclaración. A pesar de ello, la notificación obligatoria de la enfermedad infecciosa es el único sistema de conocimiento de la morbilidad a nivel poblacional que existe y la única fuente de detección de focos infecciosos epidémicos.

Es importante advertir que la lista de E.D.O. no comprende muchas infecciones que, aún no siendo primariamente transmisibles significan sin embargo, aún en el ámbito extrahospitalario un número muy importante de procesos en los que podría existir indicación para el tratamiento con antibióticos. Es el caso de las infecciones urinarias, infecciones de la piel, infecciones de la cavidad oral y bucodentarias, otitis, sinusitis, prostatitis, etc.

El estudio por tanto de los datos del B.O.E., nos puede dar una indicación general sobre la patología infecciosa en el país, pero difícilmente nos permitirá realizar evaluaciones sobre la justificación del consumo de antibióticos.

El detalle de las enfermedades infecciosas declaradas en 1982, se expresa en la TABLA XXIX, tanto en números absolutos como en tasas/100.000 habitantes. Un simple cálculo muestra que en dicho año el 12.5 % de la población, como mínimo, padeció de alguna enfermedad infecciosa.

2. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA (I.N.E.). ENCUESTA DE MORBILIDAD HOSPITALARIA 1981 (23).

Desde 1974 se constituyó a propuesta del I.N.E., un grupo de trabajo con representantes de la Dirección General de Sanidad, del Instituto Nacional de Previsión, de la Comisión Central de Coordinación Hospitalaria y del propio I.N.E., que se encarga de planificar y revisar una encuesta estadística sobre morbilidad hospitalaria.

La encuesta se realiza desde 1977. Sus objetivos primordiales son:

- Conocer la morbilidad de los hospitales en función al diagnóstico definitivo o de alta.
- Determinar la estancia media según el diagnóstico.
- Conocer la incidencia y la prevalencia según el diagnóstico.
- Determinar el ámbito de influencia de los hospitales.
- Servir de punto de partida a estudios en profundidad sobre determinadas enfermedades .

Desde 1976 es obligatorio llevar un libro de registro tanto en hospitales públicos como privados con orden de ingreso, señas del enfermo, motivo de ingreso, diagnóstico provisional, diagnóstico definitivo, fecha de alta y motivo de la misma, nº de orden de salida.

Se trata de una encuesta nacional, que comprende tanto al sector público como el privado y los hospitales militares.

Para efectuar la encuesta se realiza una muestra del total de hospitales de todo el territorio nacional, seleccionándose posteriormente en cada hospital una muestra proporcional al total de enfermos dados de alta durante todo el año en cada centro seleccionado. El volumen de la muestra es del 75 % en cuanto al número de

hospitales y del 10 % aproximadamente, respecto al volumen de enfermos dados de alta. La información se obtiene, repetimos, a partir del Libro de Registro obligatorio en todos los hospitales.

Es una encuesta mecanizada (excepto el diagnóstico definitivo que es codificado dentro de la sección promotora de la Encuesta). Todos los demás datos vienen precodificados. Sería deseable que todos los hospitales que dispusieran de un ordenador tuvieran mecanizado su fichero de enfermos. En realidad, los problemas de este tipo de recogida de datos se centran en el no cumplimiento de la obligatoriedad de llevar el libro de registros de enfermos y en la falta de un fichero de enfermos ordenados por fecha de alta, necesario para proceder al mecanismo aleatorio de selección de los mismos, en lo que respecta a los diagnósticos de alta hospitalaria por enfermedades que en su totalidad o en una alta proporción son de causa infecciosa. Los resultados de la encuesta se publican anualmente por el I.N.E. con el título de Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. La última es la que ahora presentaremos en la TABLA XXX.

La información de la TABLA XXX, publicada por el I.N.E. presenta una serie de limitaciones:

- 1.- Nos ofrece una extrapolación a partir de una muestra muy limitada de la morbilidad real de la población en el universo hospitalario que abarcan las estadísticas.
- 2.- Recoge errores importantes por la mala recogida de los datos.
- 3.- La precisión de la información, principalmente el diagnóstico, es de una validez muy discutible.

La única manera de que la información sobre morbilidad llegue a ser recogida de forma rigurosa, es cuando se convierta en elemento de utilidad para los propios facultativos. Según el Grupo de Trabajo de la Comunidad Europea, el registro de morbilidad hospitalaria debería servir para regular aspectos fundamentales del funcionamiento del hospital mismo, incluyendo: (26, 27-29, 30)

- 1.- Gestión local, planificación, distribución de recursos.

TABLA XXX. ALTAS SEGUN DIAGNOSTICOS DEFINITIVOS DE MORBILIDAD
 PREDOMINANTEMENTE INFECCIOSA EN HOSPITALES PUBLICOS Y
 PRIVADOS. AÑO 1981. (I.N.E.) (23)

TOTAL DE ALTAS POR DISTINTAS CAUSAS:	3.313.815
Enf Infecciosas Intestinales	40.401
Tuberculosis	15.753
Inf Meningocócica	2.462
Tétanos	418
Septicemia	2.800
Enf por Virus	10.265
Hepatitis	570
Equinococosis	1.994
Enf Oído-Apóf Mastoides	16.261
Fiebre Reumática Aguda	589
Enf Reum del Corazón	8.004
Enf del Aparato Resp	263.934
Amigdalitis-Adenitis	81.216
Enf de Vías Superiores	39.689
Bronquitis-Bronquiolitis	6.082
Neumonías	44.808
Bronquitis crónica-Enfisema-Asma	46.235
Enf de Cav Bucal-Gland Saliv-Maxilares	7.226
Apendicitis	86.652
Enf de la Vesícula y Vías Biliares	47.988
Enf del Aparato Urinario	71.426
Enf Organos Genitales Masculinos	53.321
Enf Organos Genitales Femeninos	58.757
Aborto	78.793
Enf Piel y Tej Cel sc	60.315
TOTAL	827.929

- 2.- Retroalimentación de la información a los facultativos médicos.
- 3.- Evaluación de la asistencia.
- 4.- Planificación.
- 5.- Investigación clínica.
- 6.- Investigación epidemiológica.

3.- REGISTROS ESPECIFICOS DE LOS DIFERENTES HOSPITALES.

Una tercera fuente de obtención de datos, es la estadística de enfermedades infecciosas detectada en diferentes hospitales del país. Sin embargo, estos estudios de prevalencia son extremadamente escasos en España y, procediendo de hospitales muy concretos, los datos son difíciles de extrapolar al conjunto del universo hospitalario.

Por otra parte, y, considerando sólo Hospitales Generales con un determinado nivel asistencial las cifras de infección hospitalaria, tomadas en su conjunto, no difieren grandemente entre unos y otros, incluso en distintos países desarrollados. Es claro, que algunas unidades hospitalarias son las que concentran la mayor parte de los enfermos infectados: Unidades de Vigilancia Intensiva, donde la incidencia de infecciones puede llegar al 40 %, áreas de Pediatría, con incidencias cercanas al 25 %: zonas de Urología, Quemados y Cirugía Digestiva. Por último, los Servicios Médicos Generales incluyendo áreas de cirugía limpia y Medicina Interna. Según varias estadísticas (31, 32, 33), la tasa de adquisición de infección nosocomial, particularmente génito-urinaria y respiratoria, oscila entre el 10 y 15 %. A estos porcentajes hay que añadir una proporción aproximadamente equivalente de enfermos que ingresan ya con infección a la institución nosocomial, lo que eleva la proporción total estimada de enfermos con infecciones ingresados en el hospital, a la cifra considerada de hasta un 20-30 %. Desde el punto de vista de nuestro análisis podría tomarse este

porcentaje como representativo de la morbilidad hospitalaria por enfermedades infecciosas.

Una forma de acercarnos a una estimación de la población que pudiera requerir tratamiento con antimicrobianos, es la de estudiar el porcentaje de enfermos afectados de patología infecciosa en la Urgencia Hospitalaria.

En efecto, las estadísticas de los Servicios de Urgencias Hospitalaria, van recogiendo cada vez con mayor extensión muestras del tipo de patología presente en la comunidad, fundamentalmente por el hecho del aumento importante en la utilización de estos servicios que se ha producido durante las últimas décadas. Este hecho parece ser debido a dos factores fundamentales: (34, 35-37)

- 1.- relacionado con el tipo de ejercicio médico,
- 2.- con condicionantes de tipo social.

En cuanto al primero, se destaca el avance tecnológico hospitalario que permite un diagnóstico y tratamiento rápido y efectivo que no es accesible en el marco de la deteriorada asistencia que se practica en la medicina primaria. El segundo factor, de tipo social, ha adquirido relevancia en función del deseo de una mejor calidad y expectativa de vida, y también por la mejora en los medios de transporte y la consiguiente facilidad de acceso a la asistencia hospitalaria.

No hay que olvidar sin embargo, que existe un consumo injustificado de las áreas de urgencia que se estima en un 40 % según el estudio de Carbó et al. en un Servicio de Urgencias (34) del Hospital de Santa Cruz y San Pablo de Barcelona, y que evidentemente supone un aumento injustificado de costes - unos 2.000 millones de dólares en 1980 en los Estados Unidos- (38).

Walker (36) describe un aumento del 227 % de las visitas a un Servicio de Urgencias en un Hospital de Ontario. A. Romar (Ciudad Sanitaria "La Fe" de Valencia), y Carbó (Hospital de Santa Cruz y San Pablo de Barcelona)(37, 34), comentan incrementos dobles y cuádruples respectivamente, en un período de cuatro años

(1978-1982), en la asistencia de Urgencias.

Carbó et al. (34) analizan 18.240 historias del Servicio de Urgencias de las que 3.081 corresponden a enfermedades infecciosas (16.89 %), ocupando el tercer lugar después de las enfermedades cardiovasculares y del aparato respiratorio como es de esperar. La mortalidad fue de 311 enfermos, correspondiéndole a la causa infecciosa el 2º lugar y con diferencia, respecto a los fallecidos por causa cardiovascular.

Pese a la insuficiencia estadística en la que nos movemos, debida a la incapacidad de la estructura sanitaria para recoger con precisión todos los datos de morbilidad, se podría llegar en resumen, a la consideración de que aproximadamente un millón de individuos / anual pueden ser candidatos al uso hospitalario de antibióticos.

4. DATOS OBTENIDOS DEL ANUARIO ESTADISTICO DE LA O.M.S.

El Anuario Estadístico de la O.M.S., ofrece cifras orientativas sobre el número de enfermos con distintos grupos de patología. Recogemos solamente los 10 grupos de mayor incidencia en la patología infecciosa del ámbito extrahospitalario, y que quedan recogidos en la columna correspondiente de la TABLA XXXI. Para tener una idea estimativa del número de personas que podrían haber estado sometidas a tratamiento antibiótico, se ha colocado en una columna adjunta un porcentaje aproximado de los enfermos que en cada grupo de patología podrían haber recibido con indicación suficiente una terapéutica antibiótica; así por ejemplo, si se supone que en el año 1982 hubiese habido 31.544.200 infecciones respiratorias agudas sólo deberían haberse tratado un máximo del 10 % de entre ellas, dada la etiología viral de una gran parte de esta patología.

De acuerdo con estos porcentajes, hemos llegado a una cifra de 11.653.580 individuos con probable indicación de tratamiento

TABLA XXXI. ESTIMACION DEL NUMERO DE PERSONAS BAJO TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PREVISIBLE SEGUN LAS ESTADISTICAS DE LA O.M.S. E I.M.S. (AÑO 1982).

Consideramos las siguientes enfermedades por ser la patología más frecuente en la consulta ambulatoria.

CODIGO O.M.S.	PATOLOGIA	ENFERMOS (estimado) O.M.S.	% *	ENFERMOS CON INDI- CACION AB	% **	ENFERMOS CON PRESCRIP
00	Inf intestinal	4.608.300	5	230.415	9.4	433.180
03	Inf bacteriana	702.700	95	667.565	95	667.565
09	Lúes y E.T.S.	375.300	100	375.300	100	375.300
381	Otitis Media	2.501.400	95	2.376.330	40	1.000.560
46	Inf Resp Ag	31.544.200	10	3.155.420	33	10.472.674
48	Neumonías	772.500	98	757.050	100	757.050
490	Brong crónica					
491	Brong inesp	11.470.000	15	1.720.500	15	1.720.500
590.1	Pielonefritis					
	Pielitis					
595	Cistitis	2.371.000	100	2.371.000	50	1.185.500
	=====	=====	=====	=====	=====	=====
	TOTAL			11.653.580		16.612.329
				x8= 93.228.640		x8= 132.098.632

* Porcentaje estimativo de enfermos que deberían ser tratados con antibióticos por esa causa.** Porcentaje real, individuos que han sido tratados (vía general).

durante dicho año.

Promediando en unos 8 gramos/día, el consumo ponderal medio de un tratamiento antibiótico ambulatorio. Estas cifras de enfermos justificarían un consumo de unos 93.000 Kg de antibióticos/año, que supone una cifra 3 veces inferior, por lo menos, a la calculada a partir de los datos de consumo I.M.S. en el CAPITULO I.

Utilizando los datos I.M.S., sobre porcentajes de prescripción de antibióticos real en los distintos grupos de enfermedad (CAPITULO II.3.1.) - véase en la TABLA XXXI -, y no considerando en la misma más que los antibióticos por vía general, se llega a una cifra de enfermos tratados de 16.612.329, que multiplicados por 8 g/antibiótico/tratamiento ofrece un total de 132.898 Kg, cifra que supera en aproximadamente un 30 % a la cifra previsible, lo que indicaría una sobreprescripción al menos igual a este porcentaje.

Es muy probable que esta proporción sea todavía muy baja y que, el sobreuso alcance cifras aún mayores por la utilización de antibióticos en enfermedades mal diagnosticadas o en las que no existe ninguna indicación de tratamiento antibioterápico, como se verá más adelante.

En resumen, y para tener una idea general, se podría considerar que la población estimada que podría requerir tratamiento con antimicrobianos al menos una vez al año, es cercana a un millón en el ámbito hospitalario y a 10 millones en el ámbito extrahospitalario. Queremos advertir una vez más, del carácter sólo aproximado de estas cifras, a causa de la insuficiencia e inexactitud de cifras de morbilidad.

Se podría discutir, si las cifras estimadas antes señaladas son similares proporcionalmente a las existentes en otros países, pero evidentemente no es fácil, incluso en países desarrollados, la obtención de datos válidos para la comparación.

TABLA XXXII. TASAS DE MORTALIDAD POR CAUSA INFECCIOSA EN EUROPA.
 ANUARIO ESTADISTICO DE LA O.M.S. AÑO 1982. FECHA DE
 LAS TASAS 1978-1980. (39-40, 41)

DINAMARCA	4.1*
HOLANDA	4.4
INGLATERRA	4.5
ITALIA	6.7
SUECIA	7.0
SUIZA	7.0
NORUEGA	7.3
R.F.ALEMANA	7.8
GRECIA	8.8
BELGICA	8.9
FINLANDIA	9.6
IRLANDA	10.5
FRANCIA	15.1
ESPAÑA	15.5
PORTUGAL	16.0

* TASAS POR 100.000 HABITANTES.

Cifra estimativa de la población española = 40 millones.

MORTALIDAD EN ESPAÑA EN CASOS ABSOLUTOS = 15.5 de 40 millones =
 A 6.200 CASOS ANUALES DE DEFUNCIÓN POR CAUSA INFECCIOSA.

Estas cifras de hecho pueden variar de un país a otro de forma muy importante. En tanto en cuanto, las tasas de mortalidad por causa infecciosa puedan reflejar proporcionalmente las tasas de morbilidad, se puede tener examinando en tasas comparativas de mortalidad por causa infecciosa en Europa, según el Anuario Estadístico de la O.M.S., TABLA XXXII, la impresión de que nuestro país se encontraría entre aquellos de mayor tasa de morbilidad y por tanto

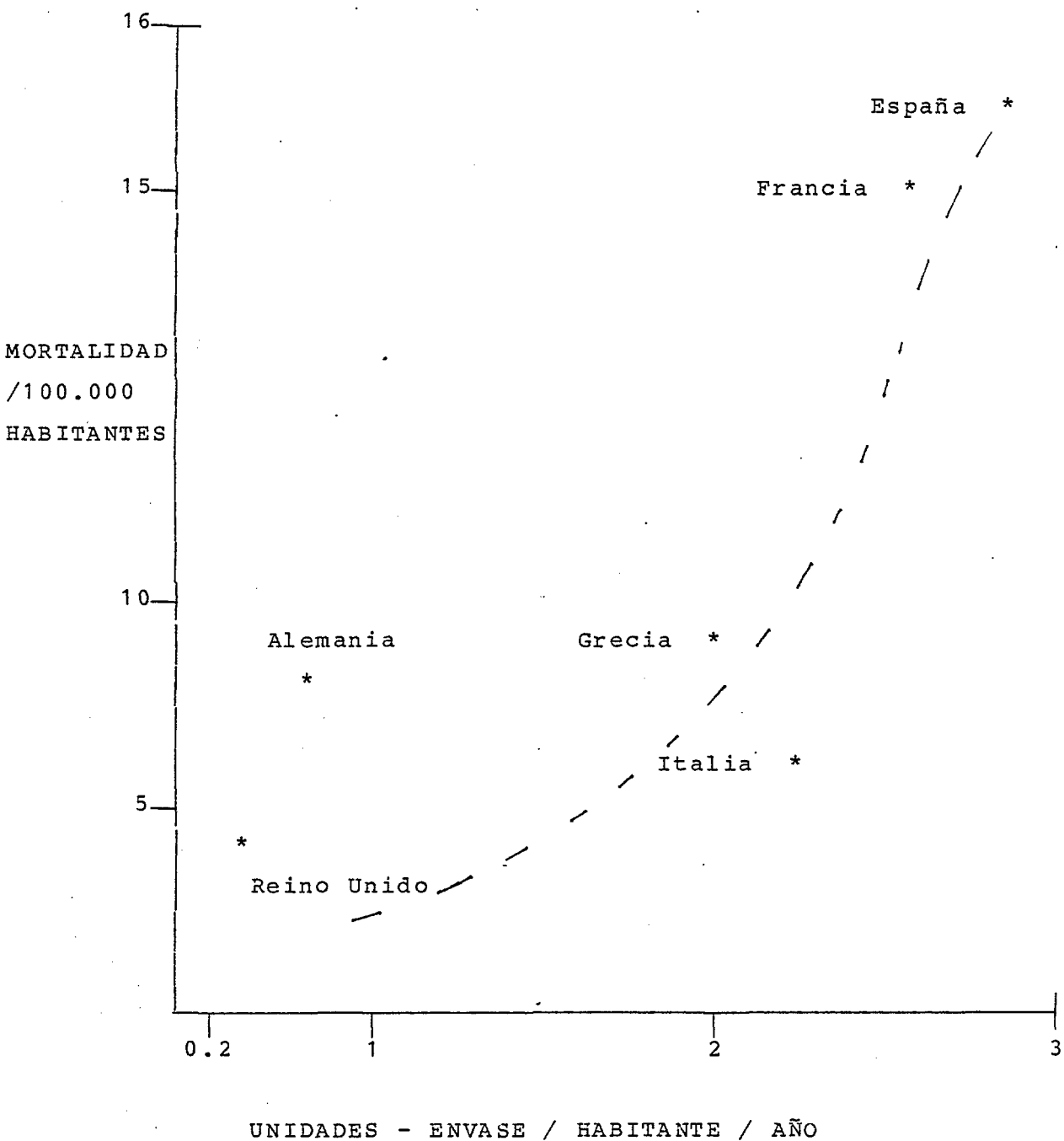
de mortalidad por causa infecciosa en el área europea. Según estas cifras podríamos triplicar la mortalidad de países como Inglaterra y duplicar la de Alemania. Los avances económicos, sanitarios y sociales acaecidos durante los últimos años provocaron una disminución de las tasas de mortalidad en general y por causa infecciosa en la mayoría de los países desarrollados. Es entonces que la mortalidad, a pesar de seguir siendo un indicador sanitario importante, ha dejado de ser en muchas de las situaciones un indicador sensible del estado de salud de una población, pero mantiene su valor para estudios comparativos.

Si recordamos los datos presentados en el CAPITULO I.4.2.1. y en la TABLA XX, observaremos en la FIGURA 4, que los países en los que hemos detectado una menor tasa de mortalidad por causa infecciosa son también los de menor consumo en unidades-envase por habitantes/año, con la sola excepción de Italia, que pese a mantener una morbilidad baja consume una cifra alta de antibióticos.

España y Francia que presentan las mayores tasas de mortalidad por causa infecciosa, también son los países con mayor consumo de unidades-envase. En el caso de Grecia, cifras medias de mortalidad parecen correlacionarse con cifras medias de consumo.

Estas observaciones muestran la dificultad de proceder a un análisis comparativo demasiado elemental de los consumos de distintos países sin tener en cuenta, como se discutía en el primer apartado de este capítulo, todos los factores que condicionan la prescripción de antibióticos.

FIGURA 4. GRAFICO QUE REPRESENTA LA RELACION ENTRE MORTALIDAD/
100.000 HABITANTES POR CAUSA INFECCIOSA Y EL CONSUMO DE
ANTIBIOTICOS EN UNIDADES ENVASE EN 6 PAISES DE EUROPA,
1982.



II.2.2. LA FLORA BACTERIANA Y LA RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS COMO DETERMINANTES DEL CONSUMO (BACTERIAS, CAMBIOS DE FLORA, ETC.)

Se sale de las perspectivas del presente trabajo el realizar un análisis profundo de esta cuestión que presenta un alto interés científico. Nos referiremos pues, sólo a algunos ejemplos que ilustren la necesidad de proceder a un trabajo monográfico sobre este tema en base a los datos globales del consumo y resistencias.

II.2.2.1. PENICILINAS NATURALES.

El aumento de la prevalencia, a partir de la segunda mitad de los años 50, de los *Staphylococcus aureus* con resistencia a la penicilina (42, 43), que ha alcanzado un nivel estable en casi todos los países de alrededor del 80 %, ha hecho disminuir de forma importante el consumo de estos fármacos. La aparición en los años 60 de la grave patología por bacilos gram-negativos (44-47), ha relegado aún más a este grupo de antibióticos y, por último a partir de los años 80, la resistencia a penicilinas de *Neisseria gonorrhoeae* y también en *Streptococcus pneumoniae* tendería a disminuir aún más este consumo. Sin embargo, las cifras actuales de consumo parecen mantenerse o incluso crecer en algunos países a causa de la aplicación de las penicilinas naturales en infecciones por anaerobios, y al hecho de su continuada eficacia sobre *Streptococcus pyogenes*.

II.2.2.2. AMINOPENICILINAS.

Es interesante estudiar el caso de las aminopenicilinas en el que no se produce una relación evidente entre la aparición de resistencia y la disminución del consumo. Al menos en nuestro país, se ha mantenido un consumo creciente -incluso con niveles muy altos de utilización- pese a que las tasas de resistencia en muchos microor-

ganismos han llegado a ser extremadamente elevadas.

Las tasa de resistencia en mucha enterobacteriáceas primitivamente sensibles superan el 50 %. En *Hemophilus influenzae* se han alcanzado niveles superiores al 20 %, y para el caso de neumococos o gonococos los problemas son similares a los discutidos con la penicilina. Probablemente, el mantenimiento de parte de su actividad sobre microorganismos muy frecuentes en infecciones banales como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Hemophilus influenzae*, justifican todavía su consumo relativamente alto, aunque, repetimos que ésta no puede ser la razón principal del sobreconsumo que se observa en la mayoría de las estadísticas.

II.2.2.3. CEFALOSPORINAS.

El éxito de las cefalosporinas durante los años 70, y por tanto los ascensos en su consumo, se deben con toda seguridad a la evidenciación de los altos niveles de resistencia a la penicilinas. Esta situación implicaría que, en algunos países las cefalosporinas hayan tendido a reemplazar a las aminopenicilinas (Italia, Japón). Sin embargo, y particularmente en lo que respecta a las cefalosporinas de primera y segunda generación, las ventajas y sobretodo las corrientes coste-beneficio de estos fármacos sobre los anteriormente citados, han impedido en mucho otros países su mayor desarrollo y, en la actualidad, en nuestro país el consumo tiende a disminuir.

El consumo de las cefalosporinas de tercera generación, ha surgido también como respuesta a la evidenciación de mecanismos de resistencia para las cefalosporinas de generaciones anteriores, sin embargo, y por el momento, el proceso de resistenciación parece confinado a un número relativamente reducido de microorganismos (48-50), que se desarrollan en circunstancias especiales, por lo que no es previsible que a corto plazo, la razón de la resistencia pueda servir como justificación para un aumento significativo del consumo de este grupo de cefalosporinas excepto en algunos casos concretos.

II.2.2.4. AMINOGLUCOSIDOS.

Algunos aminoglucósidos clásicos han desaparecido virtualmente del consumo español, aparentemente de forma paralela al desarrollo de resistencias por los microorganismos: es el caso de los antibióticos del grupo de las kanamicinas y neomicinas.

De hecho, la aparición de la gentamicina y posteriormente de la amikacina se justifica no sólo por su amplio espectro (*Pseudomonas*), sino también por su capacidad de inhibir los microorganismos resistentes a los aminoglucósidos anteriores.

El proceso de resistenciación de los microorganismos a los aminoglucósidos modernos, ha sido importante en algunas ocasiones a nivel local o en algunas especies, pero las tasas globales no han sufrido grandes variaciones de forma que se mantiene un consumo relativamente estable no influenciado grandemente por los mecanismos de resistencia.

II.2.2.5. MACROLIDOS.

La aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a los macrólidos (eritromicina-lincosaminas), fue uno de los elementos que contribuyó a partir de finales de los años 60 al consumo de las cefalosporinas. Su uso fue decreciente en el período posterior y el aumento observado en los últimos años se debe a sus nuevas aplicaciones particularmente, en el tratamiento de infecciones por anaerobios, por micoplasmas - ureoplasmas, legionela y campilobacter. Es difícil preveer si la aparición de resistencia a macrólidos en microorganismos anaerobios (51), podría limitar el consumo en los próximos años pero, una vez más la impresión es que la resistenciación se produce como un fenómeno de carácter epidémico aunque pueda llegar a ser muy extendido en el tiempo e incluso en el espacio.

II.2.2.6. TETRACICLINAS Y CLORANFENICOL.

Estos dos grupos de antibióticos sufrieron ya en los años 50 un proceso de resistenciación importante que debió haber contribuído a su tendencia a un menor consumo, sin embargo, y particularmente en el segundo caso, las razones para este descenso no parecen debidas a la resistencia sino mas bien a problemas de toxicidad.

En conclusión, si consideramos el modelo que asimila el proceso de resistenciación de las bacterias a un determinado antibiótico, a un proceso general, de crecimiento caracterizado por fase de latencia (en que todavía no aparecen resistencias), fase de desarrollo (en la que sube con una pendiente más o menos grande el número de cepas resistentes) (52-54), y, una fase de estabilización (en el que el nivel de resistencias tiende a mantenerse en el tiempo (55, 56), comprenderemos que alcanzado este último nivel no son esperables a medio plazo, cambios llamativos que justifiquen alteraciones en el consumo global de antibióticos en un determinado país.

II.3. FACTORES RELACIONADOS CON LAS INDICACIONES Y HABITOS DE PRESCRIPCION.

II.3.1. ANALISIS DE PRESCRIPCIONES POR ANTIBIOTICOS (I.M.S.) Y POR ENFERMEDADES (I.M.S.).

II.3.2. UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA INDICACION DEL USO DE ANTIBIOTICOS.

II.3.1. ANALISIS DE PRESCRIPCION POR ANTIBIOTICOS.

No cabe duda de que el elemento fundamental que condiciona un determinado consumo de antibióticos, es el propio cuerpo facultativo que en último término, establece las indicaciones para el uso médico de estos fármacos y prescribe las recetas correspondientes. El análisis por tanto de la indicación de tratamiento antibiótico, y una vez estos establecidos, de los hábitos de prescripción será muy importante a la hora tanto de comprender la estructura del consumo como a la de establecer posibles mecanismos de evaluación y control. La prescripción que constituye el paso anterior al consumo, debe ser considerada en relación tanto con los antibióticos mismos como en relación con las enfermedades que han merecido una indicación específica, y por ello, consideraremos separadamente estos factores. Además, hay elementos que modifican o matizan la prescripción misma; nos referimos en especial a las facilidades para realizar un diagnóstico correcto tanto a nivel microbiológico como clínico, y en ese sentido también nos referiremos a la influencia que puede tener en la prescripción la presencia de Unidades de Diagnóstico Microbiológico, Microbiólogos Clínicos, o la de Especialistas en Enfermedades Infecciosas.

Es innegable por otra parte, que, la literatura científica-académica, tiene una influencia muy importante en los hábitos de prescripción, creando modelos internacionales de utilización de antibióticos que llegan a constituir una "conducta generalmente

aceptada" que, una vez establecida es difícil de modificar.

Los anteriores capítulos, se refieren a un planteamiento cualitativo de la prescripción, sin embargo, el número de prescripciones será necesariamente proporcional al número de médicos prescriptores, y este al de la población médica del país. De esta forma es necesario que tengamos en cuenta en cuenta, la variación producida en los últimos 5 años en el número de prescriptores médicos, en función del incremento de la población médica.

Esta población ha aumentado en los últimos 5 años (1978-1983) en un 41 %, pasando de 58.000 a 82.000 médicos. El número y proporción de médicos prescriptores por grupos terapéuticos en 1978-1983 se expresa en la TABLA XXXIII.

a) Se puede comprobar que algunos grupos terapéuticos tienden a disminuir su índice de prescripción de forma importante, como en el caso de las tetraciclinas. El descenso, debe atribuirse probablemente a la consideración por parte de los prescriptores del aumento significativo de las resistencias a la tetraciclinas en las bacterias causantes de enfermedades respiratorias altas. Igualmente, tienen un índice descendente de prescripción, el cloranfenicol, y la estreptomycinina, que como la tetraciclina constituyeron los antibióticos usuales en la década de los 50.

b) Otro grupo de antibióticos, las cefalosporinas, mantienen idéntico su índice de prescripción a lo largo de los últimos 5 años.

c) incrementan su índice de prescripción las penicilinas de medio y reducido espectro, el trimetoprim-sulfametoxazol y sobre todo los macrólidos y las aminopenicilinas.

En términos de números absolutos de médicos prescriptores por grupo terapéutico (TABLA XXXIV), es claro que las aminopenicilinas constituyen, el grupo de antibióticos más utilizado (74 % de los médicos prescriptores lo hicieron en 1983), seguido a cierta distancia por las tetraciclinas (45 %), macrólidos (42 %), y cotrimo-

TABLA XXXIII. MEDICOS PRESCRIPTORES.

	1978	%	1983	%	
MEDICOS TOTALES	58.000		82.000		41% más que 1983
TETRACICLINAS	31.300	53	37.100	45	8% menos
CLORANFENICOL	5.400	9	3.900	5	4% menos
AMINOPENICILINAS	35.600	61	61.000	74	13% más
CEFALOSPORINAS	12.300	21	17.500	21	igual
TMP/SMZ	18.300	31	30.800	37	6% más
MACROLIDOS	18.300	31	34.600	42	11% más
ESTREPTOMICINA	5.000	8	2.000	2	6% menos
PEN RED ESPECTRO	17.000	29	28.600	35	6% más
AMINOGLUCOSIDOS (Gm)	7.100	12	18.400	22	-
CARBENICILINAS	-		2.600	3	-
RIFAMPICINA	-		6.000	7	-

Fuente: I.M.S.

porcentajes más altos de prescripción ya en 1978.

Si consideramos la experiencia de otros países próximos, como Francia, veremos (encuesta CNAM -57), que la situación en la práctica extrahospitalaria de este país, es virtualmente similar: los grupos de antibióticos más frecuentemente usados según el criterio de los médicos consultados son de nuevo las aminopenicilinas, las tetraciclinas, los macrólidos y el cotrimoxazol, así como las penicilinas de medio y reducido espectro.

Los datos de prescripción deben ser, como decíamos al principio corregidos en relación con el número total de médicos prescriptores 1978-1983.

TABLA XXXIV. PRIORIDAD EN LA ELECCION.

	1978	1983	
AMINOPENICILINAS	61 %	74 %	AMINOPENICILINAS
TETRACICLINAS	53 %	45 %	TETRACICLINAS
TMP/SMZ	31 %	42 %	MACROLIDOS
MACROLIDOS	31 %	37 %	TMP/SMZ
PEN RED ESPECTRO	29 %	35 %	PEN RED ESPECTRO
CEFALOSPORINAS	21 %	22 %	AMINOGLUCOSIDOS
GENTAMICINA	12 %	21 %	CEFALOSPORINAS
CLORANFENICOL	9 %	7 %	RIFAMPICINA
-	-	5 %	CLORANFENICOL
-	-	3 %	CARBENICILINA
-	-	2 %	ESTREPTOMICINA

Fuente: I.M.S.

MEDIA DE PORCENTAJES DE MEDICOS PRESCRITORES DE:

AMPICILINA, TETRACICLINA, TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL, MACROLIDOS, PENICILINAS DE REDUCIDO ESPECTRO Y CEFALOSPORINAS:

<u>1978</u>	<u>1983</u>
37,66 %	42,33 %

Considerando las cifras generales de prescripciones realizadas para cada grupo terapéutico en 1978 y 1983 (ver más adelante las TABLAS XXXIX-XLVIII), y el número de médicos prescriptores (TABLA XXXIII), es fácil obtener la evolución en estos 5 años del número de prescripciones por cada médico prescriptor (TABLAS XXXV).

Como se ve, el máximo número de prescripciones/médico en el año 1978 corresponde a las aminopenicilinas, seguidos por las cefalosporinas, macrólidos, cotrimoxazol, penicilinas de medio y reducido espectro, tetraciclinas y cloranfenicol.

TABLA XXXV. PRESCRIPCIONES/MEDICO PRESCRIPTOR.

(baja un %)

	1978	(x)	1983(x)	1978=100	
AMINOPENICILINAS	341	(1)	272	(1)	20 % AMINOPEN
CEFALOSPORINAS	191	(2)	137	(2)	26 % MACROLIDOS
MACROLIDOS	184	(3)	125	(3)	16 % COTRIMOXAZOL
TMP/SMZ	148	(4)	123	(4)	6 % PEN RED ESP
PEN RED ESPECTRO	131	(5)	115	(5)	40 % CEFALOSPOR
TETRACICLINAS	104	(6)	77	(6)	20 % CLORANFENICOL
CLORANFENICOL	96	(7)	62	(7)	40 % TETRACICLINAS
ESTREPTOMICINA	94	(8)	58	(8)	30 % ESTREPTOMIC

=====
 (x): orden, por número de prescripciones.

Fuente: I.M.S.

Considerando tetraciclina, ampicilina, cefalosporinas, trimetoprim-sulfametoxazol, macrólidos, penicilinas de medio y reducido espectro, tendremos que en 1978 se realizaron 183 prescripciones por médico prescriptor y, que en 1983 se realizaron 139 prescripciones por médico prescriptor.

DISMINUYO EN UN 24 % LA MEDIA DEL N° DE PRESCRIPCIONES/MEDICO PRESCRIPTOR

En todos los casos examinados disminuye el n° de prescripciones por médico prescriptor, así como, el número de prescripciones antibióticas por médico ha disminuído.

En el año 1983 se mantienen en primer lugar las aminopenicilinas, seguidas por macrólidos, cotrimoxazol, penicilinas de medio y reducido espectro, cefalosporinas, cloranfenicol y tetraciclinas.

Llama poderosamente la atención el hecho de que en todos los grupos terapéuticos examinados, existe una disminución importante

del número de prescripciones que realiza al año cada médico prescriptor. El descenso es de alrededor del 40 % en el caso de las cefalosporinas, tetraciclinas y estreptomycinas, y del 20 % para aminopenicilinas, macrólidos, cotrimoxazol y cloranfenicol.

Se puede estimar de media que entre 1978 y 1983 se produce una disminución de aproximadamente el 25 % en el número de prescripciones por médico prescriptor.

EL RESUMEN ES :

* HAY MAS MEDICOS

** MAS MEDICOS PRESCRIBEN ANTIBIOTICOS (el porcentaje de médicos que prescriben antibióticos ha subido)

*** CADA MEDICO PRESCRIBE MENOS ANTIBIOTICOS

Como *** es más importante que ** (la reducción de prescripciones/médico compensa el aumento de médicos prescriptores), la prescripción total de 1 año disminuye (58).

En este momento del análisis se puede resumir la actual situación afirmando que, aunque el número de prescriptores de antibióticos ha aumentado (aumento de la cifra global de médicos) y aumentó también la proporción de médicos prescriptores de antibióticos (TABLA XXXIV), cada uno de los prescriptores realizó un número inferior de prescripciones, con lo que, como veremos en las TABLAS XXXIX-XLVIII, el índice de prescripción total ha disminuído desde 1978 a 1983. Estos datos indicarían que un alto porcentaje de médicos extrahospitalarios, superior al 75 % utilizan antibióticos, pero que lo hacen de forma más específica y discriminada como puede deducirse de los menores índices de prescripción.

Por otra parte, la estructura de la prescripción de los diferentes grupos terapéuticos muestra caracteres positivos, ya que los grupos terapéuticos utilizados con mayor frecuencia corresponderían a antibióticos efectivamente utilizables en la terapia de las infecciones más comúnmente diagnosticadas en la práctica hospitalaria (ver siguiente capítulo). No hemos podido establecer con certeza el número medio de moléculas químicas de antibióticos utilizados por cada prescriptor ("VADEMECUM propio").

En la encuesta CNAM-84 (57) ya citada, se estima que el 50 % de las prescripciones antibióticas por prescriptor se centran en 7 especialidades que maneja habitualmente. En esta misma encuesta se intentó estudiar el objetivo que consideraba el prescriptor para proceder a la elección de un determinado fármaco. En primer lugar, la prescripción del antibiótico se suele hacer en la mayoría de los casos con motivo de la primera consulta, y la decisión de comenzar con terapéutica antibiótica se realiza esencialmente en base al examen clínico (95 % de los casos) recurriéndose a los exámenes de laboratorio como elemento de indicación terapéutica en sólo el 10 % de los casos.

Es muy importante que en el 45 % de los casos la justificación para la prescripción antibiótica parece realizarse en base a

indicaciones indirectas, como la utilización preventiva. Así, los conceptos "protección", "prevención", "seguridad ante la infección cruzada", "enfermo debilitado", se invocan en la base de la prescripción en el 45 % de los casos.

En la elección de cada antibiótico concreto los médicos españoles pretenden asegurar un efecto antimicrobiano en el 80-85 % de los casos (TABLAS XXXVI-XXXVII).

Curiosamente no es infrecuente que la elección se efectúe en persecución de objetivos como "anti-inflamatorio", "analgésico-antipirético", "anti-catarral".

En la encuesta CNAM-84, los médicos extrahospitalarios seleccionan un antibiótico considerando el tipo de microorganismo sospechoso (53 %), un tratamiento estándar frente a una determinada enfermedad (15 %), la farmacodinámica del producto (75 %), la tolerancia del mismo (75 %) y su costo (15 %).

En relación con la antibioterapia de enfermos severos, la selección en el grupo de médicos de mayor edad (encuesta CNAM-84), considera el efecto bactericida, de amplio espectro y a dosis elevadas. Estos criterios también se consideran por los médicos jóvenes, aunque disminuye mucho el valor de los mismos, particularmente en lo que se refiere al amplio espectro, pues se considera importante en el 20 % de los médicos de edad, y sólo el 4 % de los médicos jóvenes. Tampoco existen datos españoles suficientes que indiquen el uso preferencial de algunos grupos de antibióticos en las distintas edades de la vida.

En la encuesta CNAM (57) los macrólidos y penicilinas se dan sobretodo en la infancia, disminuyendo luego significativamente su uso. Las tetraciclinas se consumen en un patrón bimodal, con máximos entre 30 y 40 años, y después de los 60 años, quizá como expresión de las edades intermedias de las Enfermedades de Transmisión Sexual (E.T.S). Los aminoglucósidos se usan poco en la infancia y en el paciente senil, lo que expresaría una preocupación de los médicos franceses por su toxicidad en las edades límites de la vida.

TABLA XXXVI. MEDICOS PRESCRIPTORES E INTENCIONALIDAD EN LA PRESCRIPCION DE UN ANTIBIOTICO.
1978. (58.000 médicos prescriptores extrahospitalarios).

ANTIBIOTICO	MEDICOS	I N T E N C I O N A L I D A D (en porcentajes de prescripción)				
		antibiótico	antinflam	sintomático	analg-antipiré	anticatarral
TETRACICLINA	31.300	82.9	4.1	-	2	-
CLORANFENICOL	5.400	73.5	-	-	-	3.6
AMINOPENICIL	35.600	88.7	1.	-	-	-
CEFALOSPORIN	12.300	86.3	1.4	-	-	-
COTRIMOXAZOL	18.300	70.7	1.6	-	-	-
MACROLIDOS	18.000	87.4	1.2	-	1	-
ESTREPTOMICI	5.000	55.0	-	3.3	2.6	2.2
PEN RED ESPEC	17.000	78.2	-	-	-	-
AMINOGLUCOSI	7.100 (Gm)	83.0	-	-	-	-

Fuente: I.M.S.

TABLA XXXVII. MEDICOS PRESCRIPTORES E INTENCIONALIDAD EN LA PRESCRIPCION DE UN ANTIBIOTICO.
1983. (83.000 médicos prescriptores extrahospitalarios).

ANTIBIOTICO	MEDICOS	I N T E N C I O N A L I D A D (en porcentajes de prescripción)				
		antibiótico	antinflam	sintomático	analg-antipiré	psicoléptico
TETRACICLINA	37.100	88.4	3.8	1.2	-	-
CLORANFENICOL	3.900	80.3	-	-	-	1.5
AMINOPENICIL	61.000	92.4	0.6	0.4	-	-
CEFALOSPORIN	17.500	93.5	-	-	-	-
COTRIMOXAZOL	30.800	65	1.5	-	-	-
MACROLIDOS	34.600	92.4	1.3	-	0.9	-
ESTREPTOMICI	2.000	71.4	-	-	2.6	-
PEN RED ESPEC	28.600	89.5	0.6	-	0.9	-
AMINOGLUCOSI	18.400	92.2	1.5	-	-	-
CARBENICILINA	2.600	87.5	-	-	-	3.2
RIFAMPICINA	6.200	55.6	-	1.5	-	-
	(anti-TBC)	27.6				

Fuente: I.M.S.

En la TABLA XXXVIII, representamos los porcentajes de prescripción por grupo de edad. Llama la atención los antibióticos con efectos tóxicos en pediatría, en un porcentaje mayor de lo esperado.

TABLA XXXVIII. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS POR GRUPOS DE EDAD. 1983.
(PRESCRIPCIONES I.M.S.)

Total de prescripciones por antibiótico	% de prescripciones en cada grupo de especialidades.			
TETRACICLINA				
5.129.000	MED	85	PED	1.9 TGI 1.1
CLORANFENICOL				
303.000	MED	74.4	PED	23.2 TGI 0
PEN AMPLIO ESP				
16.571.000	MED	70.7	PED	18.6 TGI 0.9
CEFALOSPORINAS				
2.018.000	MED	61.1	PED	24.9 TGI 0.4
TMP-SMZ				
3.857.000	MED	67.5	PED	18.5 TGI 0.5
MACROLIDOS				
4.755.000	MED	67.3	PED	16.2 TGI 1
ESTREPTOMICINA				
116.000	MED	81.3	PED	3.8 TGI 0
PEN REDUCIDO ESP				
3.529.000	MED	64.9	PED	23.3 TGI 2.7
AMINOGLUCOSIDOS				
1.783.000	MED	56.7	PED	18.6 TGI 2.7
CARBENICILINA				
174.000	MED	76.9	PED	0 TGI 13.7
RIFAMPICINA				
410.000	MED	60.8	PED	16 TGI 0.8

TOTAL 83.920.198.000

MED=medicina general PED= pediatría TGI= toco-ginecología.

Prescripciones, I.M.S.

II.3.1. ANALISIS DE PRESCRIPCION POR ENFERMEDADES Y POR ANTIBIOTICOS.

Las estadísticas españolas, demuestran que la gran mayoría del uso extrahospitalario de antibióticos se dirigen hacia las enfermedades en los tractos respiratorios superior, inferior, e infecciones buco-dentales.

En el trabajo de Drobnic et al. (59), el uso de antibióticos a nivel ambulatorio se produce en el 79 % de los casos, sobre patología del tracto respiratorio.

Esta cifra aproximada del 75 %, es la misma que se encuentra en la encuesta realizada por los médicos franceses extrahospitalarios (CNAM-84)(57), para la patología ambulatoria que se trata con antibióticos.

Para la mayoría de los grupos terapéuticos considerados y especialmente, para los más importantes de entre ellos, la indicación fundamental según las estadísticas I.M.S. es la amigdalitis aguda.

Como se puede observar más adelante, en la TABLA múltiple XLIX, que resume las TABLAS XXXIX-XXXVIII, las aminopenicilinas, el cotrimoxazol, los macrólidos, y las penicilinas de medio y reducido espectro han aumentado su índice de prescripción muy significativamente desde 1978 a 1983 para el tratamiento de la amigdalitis agudas, probablemente sustituyendo a fármacos anteriores como las tetraciclinas que se reducen en una proporción similar. Las cefalosporinas no incrementan su nivel de prescripción en esta patología durante este período. En el caso de las faringitis y bronquitis que también ocupan aproximadamente el 2º y 3er lugar de importancia de las indicaciones extrahospitalarias, se produce un aumento del uso de aminopenicilinas, macrólidos y cotrimoxazol con una disminución importante del uso de cloranfenicol y cefalosporinas.

En el caso de las otitis ha habido un aumento importante de aminopenicilinas, cefalosporinas y macrólidos.

En conjunto, el mayor cambio observado entre los años 1978-19-83, en el ámbito de mayor uso de antibióticos (infecciones respiratorias agudas - I.R.A. - del tracto superior), se ha producido por la sustitución de cloranfenicol y tetraciclinas por penicilinas, macrólidos y cotrimoxazol.

Detallaremos a continuación, los aspectos más importantes que se pueden observar en el patrón de prescripción en relación con las distintas enfermedades y para los distintos grupos de antibióticos. Los detalles de la estructura de la prescripción se encuentran reflejados en las TABLAS XXXIX-XLVIII.

TETRACICLINAS (TABLA XXXIX).

El consumo se produce en las infecciones de la cavidad bucal, donde no hay variaciones cuantitativas significativas. En segundo lugar, el consumo se sigue produciendo en el ámbito de las bronquitis agudas o crónicas, seguidas por las faringitis y amigdalitis. Llama la atención como el consumo ha disminuído de forma importante en la amigdalitis aguda y en general en las I.R.A. del tracto superior. Del mismo modo ha disminuído el consumo en el tratamiento (¿preventivo?) de las infecciones gripales.

Otro bloque importante del consumo que tiende a mantenerse, es el de enfermedades de la piel y tejido subcutáneo.

En conjunto la utilización de tetraciclinas ha disminuído y las tendencias observadas parecen razonables en general, lo que incluye una disminución importante de las falsas indicaciones con el diagnóstico de tratamiento de enfermedades víricas con exantema.

CLORANFENICOL (TABLA XL).

Es espectacular la reducción del consumo de cloranfenicol para el tratamiento de las I.R.A. y crónicas. Es evidente que este fármaco queda restringido en la actualidad al tratamiento de las infecciones intestinales donde se ha concentrado el consumo.

Probablemente, parte de este consumo sigue siendo injustifica-

TABLA XXXIX.

PRESCRIPCIONES ANTIBIOTICAS EXTRAHOSPITALARIAS. AÑOS 1983 y 1978.

INDICACIONES (no ^s absolutos)	TETRACICLINAS		% de variación
	1978	1983	1978 = 100
TOTAL	6.083.000	5.129.000	85
Infecciones Resp Agudas	1.751.904	1.497.668	88
Rinofaringitis Aguda	-	123.096	-
Faringitis Aguda	407.561	461.610	113
Amigdalitis Aguda	407.561	276.966	68
Infecciones Agudas	115.577	50.129	43
Bronquitis	401.478	501.290	124
Infecç Cav Bucal	888.118	933.478	105
Caries Dental	30.415	46.161	153
Bronquitis Enfisema Asma	644.798	671.899	104
Enferm de la Piel y Tej sc	249.403	271.837	108
Enferm Oído Apo-Mast	291.984	210.289	84
Influenza	340.648	128.255	37
Zoonosis	121.660	87.193	71
Brucelosis	121.660	87.193	71
Utero Organos Gent Fem	72.996	41.032	56
Enf Víricas con Exantem	60.830	35.903	58

do, pero la tendencia general para este antibiótico puede también ser considerada como positiva.

TABLA XL.

PRESCRIPCIONES ANTIBIOTICAS EXTRAHOSPITALARIAS. AÑOS 1983 y 1978.

INDICACIONES (nº ^s absolutos)	CLORANFENICOL		% de variación
	1978	1983	1978 = 100
TOTAL	519.000	303.000	58
Infecciones Resp Agudas	93.939	14.544	14
Rinofaringitis Aguda	4.671	4.545	97
Faringitis Aguda	12.456	1.515	12
Enf Infecc Intestinales	116.256	176.346	151
F Tifoideas	42.039	25.149	59
F Paratifoidea	12.975	2.424	18
Enf Diarreicas	52.419	141.501	271
Otras Enferm Bacterianas	60.723	21.816	35
Tos Ferina	59.166	21.816	35
Bronquitis Enfisema Asma	89.268	17.271	19
Sint Apar-Organos	31.659	13.938	41
F.O.D.	-	11.514	-
Enferm Intest Perit	8.823	12.423	133
Orquitis Epididimitis	-	5.454	-
Aparato Urinario	4.152	4.848	117
Nerviosidad Debilidad	-	2.424	-
Depresion	2.595	2.424	93
Enf Viricas con Exantema	4.671	2.424	51
Trastornos de la Menstruacion	-	2.424	-
Sifilis	-	1.515	-
Gonococia	-	1.515	-

TABLA XLI PRESCRIPCIONES ANTIBIOTICAS EXTRAHOSPITALARIAS. AÑOS
1983 Y 1978.

INDICACIONES (nºs absolutos)	PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO		% de variación
	1978	1983	1978 = 100
TOTAL	12.161.000	16.571.000	136
Infecciones Resp Agudas	5.654.865	8.782.630	155
Faringitis Aguda	1.337.710	2.419.366	180
Amigdalitis Aguda	2.359.234	4.175.892	176
Bronquitis Enfisema Asma	1.289.066	1.623.958	125
Enf Cavidad Bucal	608.050	927.976	152
Enf Oído-Apófisis Mast	656.694	878.263	133
Influenza	595.889	646.269	108
Infec de la Piel	364.830	381.133	104
Neumonía	170.254	265.136	-
F.O.D.	-	66.284	-
Sífilis	97.288	82.855	85
Gonococia	97.288	82.855	85

PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO (TABLA XLI).

Como se ha comentado anteriormente, han venido a cubrir el hueco en la reducción del consumo de tetraciclinas en la I.R.A. En segundo lugar, el consumo se centra en las enfermedades de la cavidad bucal, también con un incremento considerable. Se mantiene el uso elevado de este grupo de antibióticos en la profilaxis de la infección bacteriana de la influenza, una indicación muy discutida en la mayoría de los casos. El consumo de este grupo terapéutico está incrementado en un tercio, y de forma bastante proporcional entre las indicaciones para las cuales se realiza la prescripción.

TABLA XLII PRESCRIPCIONES ANTIBIOTICAS EXTRAHOSPITALARIAS. AÑOS
1983 Y 1978.

INDICACIONES (nº ^s absolutos)	CEFALOSPORINAS		% de variación 1978 = 100
	1978	1983	
TOTAL	2.352.000	2.018.000	85
Infecc Resp Agudas	987.840	728.498	73
Faringitis Aguda	157.584	86.774	54
Amigdalitis Aguda	348.096	347.096	99
Inf Oído-Apófisis Mast	152.880	207.854	136
Bronquitis-Enfisema-Asma	261.072	181.620	69
Neumonía	119.952	90.810	75
Inf Aparato Urinario	75.264	90.810	120
Inf de la Piel	79.968	70.630	88
Inf de la Cav Bucal	61.552	60.540	98
Influenza	49.392	54.486	110
Enf Víricas	-	32.288	-
Varicela	-	14.126	-
Sífilis	-	26.234	-
Gonococia	-	26.234	-

CEFALOSPORINAS (TABLA XLII).

Una vez más, su mayor consumo se realiza en I.R.A., y en especial en la amigdalitis aguda. Esta indicación carece de bases suficientes para ser mantenida, pero al menos el número de prescripciones no ha aumentado, aún cuando se mantienen cifras muy similares en los últimos 5 años. Se ha producido un descenso afortunado en el uso de estas drogas en la faringitis aguda y en la bronquitis. En general, el consumo ha disminuído lo que puede considerarse como una evolución positiva, aún cuando una parte importante de las indicaciones bajo las cuales se prescriben siguen siendo muy cuestionables.

TABLA XLIII. PRESCRIPCIONES ANTIBIOTICAS EXTRAHOSPITALARIAS.
AÑOS 1983 Y 1978.

INDICACIONES (nº ^s absolutos)	TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL		% de variación
	1978	1983	1978 = 100
TOTAL	2.706.000	3.857.000	142
Infecç Resp Agudas	1.041.810	1.415.519	131
Faringitis Aguda	303.072	524.552	172
Amigdalitis Aguda	454.608	597.835	131
Infecç Aparato Urinario	181.302	516.838	285
Bronquitis-Enfisema-Asma	359.898	416.556	115
Infecç Intestinales	56.826	158.137	277
Enf. Víricas	37.884	84.554	221
Varicela	37.884	57.855	150
Zoonosis	32.472	73.283	228
Brucelosis	29.766	73.283	243
Influenza	46.002	57.855	126
Sifilis	-	19.285	-

COTRIMOXAZOL (TABLA XLIII).

Manteniendo una alta cifra de consumo para I.R.A., e incluso habiendo aumentado la correspondiente cifra en la faringitis aguda, las infecciones del aparato urinario y, en menor grado las infecciones intestinales, parecen constituir los grupos de enfermedades a la que tiende el aumento más significativo de la prescripción.

TABLA XLIV. PRESCRIPCIONES ANTIBIOTICAS EXTRAHOSPITALARIAS.
AÑOS 1983 Y 1978.

INDICACIONES (nºS absolutos)	MACROLIDOS		% de variación
	1978	1983	1978 = 100
TOTAL	3.373.000	4.755.000	140
Infecç Resp Agudas	1.393.049	2.344.215	168
Faringitis Aguda	414.875	722.760	174
Amigdalitis Aguda	617.259	1.122.180	181
Enf de la Cav Bucal	715.076	1.008.060	140
Enf Oído-Apófisis Mast	269.840	342.360	127
Enf Víricas	20.238	47.550	235
Sarampión	33.730	33.285	98
Influenza	94.444	71.325	75
Neumonía	33.730	42.79	123
Sífilis	30.357	-	-

MACROLIDOS (TABLA XLIV).

Este grupo de antibióticos ha aumentado de forma muy importante su consumo en el uso en I.R.A. y también en las infecciones de la cavidad bucal. Esa tendencia al aumento, podría considerarse positiva siempre y cuando pudiese desplazar al consumo de otros antibióticos utilizados en esta patología de forma abusiva (cefalosporinas). No es justificable el aumento del consumo de macrólidos en base al aumento de posibles sospechas de infección por nuevas bacterias sensibles como *Mycoplasma* o *Legionella* ya que la cifras de consumo relacionadas con infecciones del tracto respiratorio inferior se mantienen comparativamente en cifras muy escasas.

TABLA XLV. PRESCRIPCIONES ANTIBIOTICAS EXTRAHOSPITALARIAS.
AÑOS 1983 Y 1978.

INDICACIONES (nº ^S absolutos)	ESTREPTOMICINA		% de variación 1978 = 100
	1978	1983	
TOTAL	468.000	116.000	24
Zoonosis	62.712	47.792	76
Brucella	62.712	47.792	71
Tuberculosis	143.208	44.428	30
Hemoptisis	-	1.508	-
F.O.D.	-	2.436	-
Artritis Reumatoidea	5.616	2.436	42
Infecç Intestinales	28.548	1.972	7
Infecç Resp Agudas	23.400	-	-
Bronquitis-Enfisema-Asma	15.912	-	-
Enf de la Mama	5.148	-	-

ESTREPTOMICINA (TABLA XLV).

Parece existir una evolución positiva en el consumo de esta droga, que prácticamente se reduce a las sospechas de tuberculosis y brucelosis, habiéndose dejado casi en su totalidad de utilizar en el resto de la patología, lo que constituye un factor de evolución positivo.

TABLA XLVI. PRESCRIPCIONES ANTIBIOTICAS EXTRAHOSPITALARIAS.
AÑOS 1983 Y 1978.

INDICACIONES (nº ^S absolutos)	PENICILINAS DE MEDIO Y RED 1978	ESPECTRO 1983	% de variación 1978 = 100
TOTAL	2.222.000	3.529.000	158
Infecç Resp Agudas	586.608	1.715.094	292
Faringitis Aguda	75.548	183.508	244
Amigdalitis Agud	464.398	1.305.730	281
Enf Reum del Corazón	239.976	282.320	117
Neumonía	31.108	194.095	625
Artritis-Reumatismo	295.596	169.392	57
Sífilis	88.880	84.696	95
Enf Víricas	-	31.762	-
Sarampión	59.994	17.645	30
Influenza	-	24.703	-
Aparato Urinario	77.770	-	-
Enf Oído-Apófisis Mast	35.552	-	-

PENICILINAS DE MEDIO Y REDUCIDO ESPECTRO (TABLA XLVI).

De nuevo este grupo se ha incrementado globalmente de forma importante, particularmente a expensas de los aumentos en las prescripciones en I.R.A., sobretodo amigdalitis aguda y sobretodo en el caso del tratamiento de las neumonías. La recuperación del concepto de que las penicilinas de reducido espectro pueden ser los fármacos de elección en la gran mayoría de la patología infecciosa hospitalaria del tracto respiratorio inferior, constituye un elemento esperanzador para la tendencia del consumo.

TABLAS XLVII-XLVIII. PRESCRIPCIONES ANTIBIOTICAS EXTRAHOSPITALARIAS. AÑO 1983.

INDICACIONES (nºs absolutos)	AMINOGLUCOSIDOS	CARBENICILINA
TOTAL	1.783.000	TOTAL 174.000
Enf del Aparato Urinario	445.752	Enf del Aparato Urin 133.362
Infecç Resp Agudas	322.723	Enf Orgs Genitales 12.702
Faringitis Aguda	78.452	Complic del Embarazo 3.480
Amigdalitis Aguda	92.716	Sífilis 2.436
Bronquitis	96.282	Faringitis Aguda 2.436
Sífilis	140.857	Hipertr Amigd-Veget 1.044
Enf Oído-Apófisis Mast	133.725	
Bronquitis-Enfisema-Asma	112.329	
Neumonía	89.150	
Helmintiasis	26.745	
=====		
=====		
INDICACIONES	RIFAMPICINA	
TOTAL	410.000	
Tuberculosis	233.700	
Enf Hig-Pancreas-Vesic Biliar	33.620	
Med Preventiva	23.370	
Inf Resp Agudas	20.500	
Bronquitis	14.760	
Sífilis	13.530	
Zoonosis (Brucelosis)	9.430	
Neumonía	7.380	
Dolor de Pecho	1.640	
Eritema Nodoso	1.640	

AMINOGLUCOSIDOS.

Este grupo de antibióticos, no estaba segregado en las estadísticas anteriores (1978), de tal forma que nos tendermos que limitar a estudiar su prescripción en este año (TABLA XLVII).

El hecho de que la mayoría del consumo se centre en enfermedades del aparato urinario, representa una tendencia favorable, pero aún así es inexplicable su frecuente prescripción en I.R.A., bronquitis crónica y neumonía. Para nuestro asombro aparecen también más de 26.000 prescripciones en el año 1983, bajo el diagnóstico de helmintiasis.

CARBENICILINA.

Se encuentra generalmente, bien prescrita estando reservada prácticamente a las enfermedades del aparato urinario.

RIFAMPICINA (TABLA XLVIII).

La mayor parte de su uso se centra, como es lógico, en los enfermos bajo sospecha de tuberculosis o enfermedades que cursan con infección biliar. Se puede discutir la necesidad de restringir este antibiótico para la prevención y tratamiento de la tuberculosis, pero en conjunto, el perfil del consumo que presenta, parece razonable del punto de vista de la prescripción.

Otro punto a analizar, en cuanto a los patrones de prescripción, es el número de unidades de antibióticos por cada unidad de prescripción. En la TABLA L, se refleja el resumen de los datos que hemos elaborado a este respecto. Parece existir en general durante los 4 años examinados, una disminución del número de unidades de antibióticos prescritos por receta. Este fenómeno se da particularmente con las cefalosporinas, lo cual pueda explicarse, por la creciente participación del beneficiario de las recetas en la adquisición de un producto caro. Sin embargo, las cifras se mantienen con escasas variaciones en los 2 grupos de antibióticos prescritos con mayor frecuencia: penicilinas de amplio espectro y tetraciclinas.

TABLA XLIX. VARIACION DE LAS INDICACIONES POR ANTIBIOTICO

1978=100.

TETRACICLINAS		83/78
1)	Infecciones de la cavidad bucal	+ 5 %
2)	Bronquitis-Enfisema-Asma	+ 4 %
3)	Faringitis aguda	+13 %
4)	Amigdalitis aguda	-32 %

CEFALOSPORINAS

1)	Amigdalitis aguda	- 1 %
2)	Bronquitis-Enfisema-Asma	-31 %
3)	Faringitis aguda	-46 %
4)	Otitis	+36 %

CLORANFENICOL

1)	Infecciones intestinales	+51 %
2)	Bronquitis-Enfisema-Asma	-81 %
3)	Inf Resp aguda	-86 %
4)	Tos Ferina	-65 %

COTRIMOXAZOL

1)	Amigdalitis aguda	+ 31 %
2)	Bronquitis-Enfisema-Asma	+ 15 %
3)	Faringitis aguda	+ 72 %
4)	Aparato urinario	+185 %

TABLA XLIX.(cont).

AMINOPENICILINAS

1)	Amigdalitis aguda	+ 76 %
2)	Faringitis aguda	+ 80 %
3)	Bronquitis-Enfisema-Asma	+ 25 %
4)	Otitis	+ 33 %

MACROLIDOS

1)	Amigdalitis aguda	+ 81 %
2)	Inf de la cavidad bucal	+ 40 %
3)	Faringitis aguda	+ 74 %
4)	Otitis	+ 27 %

PENICILINAS

1)	Amigdalitis aguda	+181 %
2)	Anti-Reumáticos	- 43 %
3)	Enf Reum del corazón	+ 17 %
4)	Sífilis	- 5 %

=====

EN RESUMEN:

Amigdalitis: - CF, TC	Faringitis: - CF, CE
= CE	+ AP, CT, MA
+ AP, CT, MA, PE	
Bronquitis: - CF, CE	Otitis: + AP, CE, MA
+ MA	

+++++

UNIDADES

TABLA L.

	PRESCRIPCIONES			
	1979	1980	1981	1982
TETRACICLINAS	2.44	2.15	2.35	2.37
CLORANFENICOL	3.52	2.45	2.98	2.40
PEN AMPLIO ESP	1.92	1.81	1.92	1.82
CEFALOSPORINAS	4.13	3.11	3.52	2.99
COTRIMOXAZOL	1.72	1.57	1.72	1.57
MACROLIDOS	1.88	1.78	1.94	1.87
PEN REDUCIDO ESP	3.50	3.73	3.92	3.67
AMINOGLUCOSIDOS	-	-	4.21	4.35

(Elaboración propia a partir de datos I.M.S.)

La relación nº de unidades vendidas sobre las prescripciones médicas realizadas en ese mismo año y a lo largo de 4 años, nos permite conocer si el descenso del nº de unidades como hemos visto previamente, se debe a que el facultativo incluye menos unidades por cada prescripción.

II.3.2. UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA INDICACION DEL USO DE ANTIBIOTICOS.

A) CAMBIOS PRODUCIDOS POR EL USO DE ANTIBIOTICOS. RESISTENCIAS. COSTOS.

En 1850, según un censo de mortalidad, en los Estados Unidos de América, las 3/5 partes de los fallecidos fueron por causa infecciosa. Según su importancia se destacaron las enfermedades siguientes: tuberculosis, disentería, diarrea, cólera, paludismo, fiebre tifoidea, neumonías, difteria, escarlatina, meningitis, tóferina, sarampión, erisipela, y viruela (60).

El impacto favorable de la aparición de los antimicrobianos, se acompañó inicialmente de una marcada reducción en el número de muertes por enfermedades infecciosas serias, producidas mayoritariamente en 1940 por el neumococo y el estreptococo β -hemolítico.

Sin embargo, estos beneficios fueron neutralizados lamentablemente en el ámbito hospitalario, por un número importante de nuevas bacteriemias y fallecimientos de pacientes sépticos causados por microorganismos resistentes a los primeros antibiótico como ser estafilococos, enterococos y coliformes (*Acinetobacter*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Pseudomonas*).

En 1947 (61), había más fallecimientos por causa infecciosa en hospitales, que antes a la aparición de los antibióticos. Este problema planteó la necesidad de investigar nuevos agentes antimicrobianos y de estudiar los cambios que estos producían en la flora normal humana, permitiendo la colonización de organismos resistentes que podían producir infecciones difícilmente tratables (62).

La investigación por nuevos antibióticos despertó a su vez, un mayor interés por los mecanismos de acción de los fármacos tanto "in vitro" como "in vivo" así como en la farmacocinética antibiótica.

Todo esto ha inducido al desarrollo de nuevos y más costosos antimicrobianos, cuyo conocimiento y utilización correctos es cada

día más difícil para la mayoría de los médicos. Su uso inadecuado y excesivo conlleva gastos elevadísimos de farmacia que ayudan a comprometer seriamente la viabilidad económica de los sistemas de salud de la mayoría de los países occidentales.

En 1940, el total de los gastos en Estados Unidos de América en el sector de la Salud fue de US\$ 3.900 millones o sea el 4.4 % del PNB. En 1977, los gastos nacionales en este país fueron de US\$ 162.000 millones que suponía el 8.8 % del PNB. Casi toda esta suma correspondió a asistencia médica (5 % PNB), mientras que las actividades de salud pública de instituciones oficiales consumieron un 2 % del PNB (60).

B) MORBILIDAD. "NUEVA" PATOLOGIA INFECCIOSA.

Según M. Terris (60), "los principales factores que han contribuido a disminuir la morbilidad y la mortalidad provocadas por enfermedades infecciosas han sido los cambios económicos y sociales, las medidas de protección del medio, la inmunización, la educación sanitaria y otras actividades de Salud Pública.

La asistencia médica "per se" ha desempeñado un papel secundario, reducido a dos funciones: 1) aliviar el dolor y 2) en los dos últimos decenios, por la aparición de nuevos agentes quimioterápicos y antibióticos ha podido ampliar y contribuir a la salud pública con el tratamiento y curación definitiva de las enfermedades infecciosas" (60). Esta última afirmación es una verdad indiscutible en los países no desarrollados, sin embargo, en los países desarrollados a pesar de haber resuelto en parte el problema socio-sanitario con el desarrollo económico, las enfermedades infecciosas no disminuyeron sino que por el contrario aumentaron apareciendo una "nueva" patología infecciosa debido a cambios en los comportamientos sociales.

Basta con mencionar la importancia que han adquirido las "enfermedades de transmisión sexual" abarcando "nuevos" agentes etiológicos, en una población más joven, la práctica de la homosexualidad y el hábito del consumo de la heroína. La legionelosis, el S.I.D.A., el shock tóxico, la Enfermedad de Lyme y la patología infecciosa propia del drogadicto, por mencionar los más importantes, son una muestra clara de la vigencia e importancia de las enfermedades infecciosas (E. Bouza. Tribuna Médica Nº 1.000).

La prolongación de la expectativa de vida al nacer gracias al avance de nueva tecnología en la práctica médica, ha supuesto un paulatino envejecimiento de la población con el desarrollo de nuevas patologías, variando el espectro epidemiológico de entonces.

En el medio hospitalario, es importante el número de enfermos que sometidos a citotóxicos, inmunodepresores, radiaciones, oprótesis, padecen hospitalizaciones prolongadas con alta morbilidad infecciosa. conforman un nuevo tipo de sujeto enfermo que denominamos "huésped comprometido". Son individuos predispuestos a infecciones por microorganismos oportunistas, resistentes a los antibióticos habituales, que compiten encarnizadamente con los efectos bactericidas de las drogas más modernas.

En 1969 en los Estados Unidos de América, se calculó que un 25 % de la población padeció de alguna enfermedad infecciosa, como consecuencia de las cuales hubo 199.000.000 días de actividad restringida y 21.164.000 días de trabajo perdidos (32, 63).

Estas cifras se aproximan a las que se pueden encontrar actualmente en España, donde según la fuente de datos nuestra prevalencia en enfermedades infecciosas varía entre el 12.5 % (FI) y el 20 % de la población española (33, 63).

C) CONCEPTO DEL ESPECIALISTA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

Sería quizás tópico explicar, luego de lo comentado sobre morbilidad, el valor científico y la rentabilidad social del papel del infectólogo. Si tenemos en cuenta que, en su esencia, un hospital moderno es una empresa cuyo fin es producir salud su planificación no procede de un capricho, sino antes bien, de necesidades sociales el infectólogo surge de esta necesidad, ya sea como especialidad o bien como especialistas (pediatras, cirujanos, traumatólogos, internistas, etc) acreditados en enfermedades infecciosas (64).

El paciente infectado no necesita de centros especiales sino que actualmente su curación depende de la asistencia del Hospital General y el equipo multidisciplinario que le atienda (microbiólogos, infectólogos, farmacólogos, epidemiólogos) será el encargado de su reintegración a la comunidad.

D) NECESIDAD DEL INFECTOLOGO.

En la población general las enfermedades infecciosas tienen una prevalencia del 15 % (media de 10 %, 184) de la población. En los pacientes hospitalizados la morbilidad infecciosa se aproxima al 20 %.

Sabemos que alrededor del 5 % adquiere una infección que no tenía a su ingreso (32), y que casi el 50 % recibe tratamiento antibiótico. El infectólogo, pues, juega un papel fundamental reduciendo la morbilidad y la mortalidad por la infección, racionalizando el consumo de antimicrobianos, y con ello reduciendo sensiblemente los gastos hospitalarios de farmacia. Para ello, indica e incluso realiza técnicas rápidas de diagnóstico de laboratorio. Actúa como "intermediario" entre la microbiología, una ciencia básica en ocasiones alejada de las realidades del enfermo, y la clínica, una ciencia aplicada que precisa del apoyo de la primera (65-67).

F) CARACTER INTERDISCIPLINARIO.

El infectólogo debe valerse de los medios que le ofrezca el Laboratorio de Microbiología en íntima cooperación, igualdad y complementariedad de funciones con el microbiólogo.

Atiende la patología infecciosa de otros Servicios. Conecta con especialistas de otras disciplinas acreditados en enfermedades infecciosas, y por momentos hace de monitor de la atención que estos ofrecen al paciente.

G) RENTABILIDAD DEL INFECTOLOGO EN EL HOSPITAL.

Se deduce fácilmente su rentabilidad, luego de comentar apartados anteriores. Ella deviene del manejo adecuado de la patología infecciosa frecuente en el medio hospitalario, de la disminución de los días de estancia hospitalaria por la posibilidad de un diagnóstico precoz, profilaxis y tratamiento adecuados. Debe reducir y racionalizar en general, junto con el farmacólogo clínico, el consumo de antibióticos disminuyendo considerablemente el presupuesto de Farmacia. Ante un enfermo infectado y frente a la indicación de un antibiótico el infectólogo, debe asegurar el acceso a técnicas rápidas de laboratorio (68). Por momentos nada es más importante y más rentable que un informe rápido y a tiempo para el diagnóstico y tratamiento de un enfermo. No importa cuán detallado sea, si tarda, en la mayoría de los casos será ignorado. En general, es preferible un diagnóstico precoz antes que el perfeccionismo. El "arte" del infectólogo se define en las urgencias médicas, por la aplicación de técnicas rápidas que son decisivas en el diagnóstico y tratamiento de un paciente con meningitis, neumonía grave, shock séptico, endocarditis, o infección neonatal.

H) TAREAS GENERALES, CLINICAS, DE INVESTIGACION, EPIDEMIOLOGICAS.

Clínicamente, el Especialista de Enfermedades Infecciosas,

debe servir como consultor en el diagnóstico y tratamiento de un paciente infectado, incluyendo la elección y el uso adecuado de antibióticos, interpretar los resultados del laboratorio y de los nuevos signos y síntomas de la infección. Tendrá que encargarse junto con el farmacólogo clínico o el microbiólogo de monitorizar la evolución, la respuesta al tratamiento antibiótico y la aparición de efectos adversos, los cambios de dosis, duración e indicar la suspensión del mismo.

Debe formar parte de la Comisión de Farmacia y de Infecciones Hospitalarias junto al grupo de Facultativos íntimamente ligados al consumo de antimicrobianos como son el Microbiólogo, Farmacólogos, Medicina preventiva, Internistas y Cirujanos (67, 69).

FUNCIONES Y OBLIGACIONES DEL ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS. (65)

GENERALES.

* Médico consultor en el diagnóstico y manejo de enfermedades infecciosas.

* Miembro fundamental del Comité de Control de Infecciones.

* Desarrollar y promover los programas del control de infecciones.

* Supervisar y colaborar con la nurse epidemióloga.

* Contactar con médicos y personal, educando respecto al control de infecciones y uso de antibióticos.

* Conducir/colaborar en la investigación de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología Hospitalaria.

CLINICAS.

* Ayudar a evaluar los hallazgos clínicos como intento de diagnosticar la infección.

* Estar informado de los últimos resultados de los estudios protocolizados sobre los usos profilácticos de los antibióticos.

* Servir como consultor en las indicaciones de profilaxis antibiótica, corregir la elección del agente, dosis y duración de los mismos.

* Monitorizar la utilización de antibióticos profilácticos, fundamentalmente para evitar el uso prolongado e innecesario.

* Ayudar a la realización e interpretación de muestras para un diagnóstico correcto aproximado.

* Asistir a la elección y utilización del antibiótico, vía, dosis y duración del tratamiento en pacientes con función renal alterada.

* Asistir a la diferenciación entre colonización e infección.

* Evaluar el curso de la infección y la respuesta al tratamiento.

* Sugerir la obtención de muestras para cultivo previo a cambiar la medicación.

* Sugerir el cambio de tratamiento cuando estuviera indicado.

* Sugerir y obtener de forma apropiada los niveles séricos de antibióticos.

* Asistir a la elección entre varios microorganismos identificados, junto al microbiólogo, de aquellos que no debieran ser informados ni procesados para las sensibilidades/resistencias.

* Sugerir cuándo los resultados de sensibilidad/resistencia no deben ser informados.

* Sugerir cuándo no deben realizarse las sensibilidades por el método de difusión en disco y cuando deben incluirse nuevos discos.

* Asistir a la detección de infecciones hospitalarias "nuevas" o poco frecuentes.

* Limitar razonablemente los contactos con los representantes de la industria farmacéutica.

* Saber diferenciar ante el "staff" médico y los cursos de formación continuada, la elección de drogas más baratas y menos tóxicas que otras caras y con mayor toxicidad y con los mismos efectos terapéuticos.

* Participar en la educación continuada del personal hospitalario tanto en enfermedades infecciosas como en el control de infecciones.

EPIDEMIOLOGICAS.

* Desarrollar un programa de supervisión de infecciones para que sea aprobado por el Comité del Control de Infecciones y el "staff" del hospital.

* Con los datos del Laboratorio de Microbiología realizar una representación gráfica de las sensibilidades de los patógenos más frecuentes a los antibióticos más comunes.

* Estar alerta a la aparición de "nuevas" infecciones, "nuevos" organismos, o la aparición de resistencias.

* Con la ayuda de la nurse epidemióloga, investigar focos infecciosos endémicos o epidémicos y obtener muestras para el cultivos de esos sitios.

* Elegir áreas del hospital, tipos de antibióticos y clases de pacientes para monitorizar o para proceder a un control.

* Colaborar junto al Farmacéutico en el desarrollo de una política de antibióticos para el hospital, de un programa de utilización de antibióticos, y conjuntamente con el farmacéutico sugerir la inclusión o extracción de algún antibiótico de los aprobados en la lista, implantando sistemas de solicitud de antimicrobianos y de restricción de los mismos.

* Asistir al desarrollo de auditorías iniciando su utilización y evaluando su rentabilidad en el hospital.

* Revisar y criticar ("Auditar") la utilización de antibióticos por los Especialistas de Enfermedades Infecciosas.

INVESTIGACION.

* Conducir y asistir a ensayos clínicos de antimicrobianos.

* Conducir y colaborar con los trabajos de investigación relacionados a enfermedades infecciosas, fundamentalmente con el objetivo de dar respuesta a las preguntas que surgen de la práctica clínica.

* Conducir y colaborar en cualquier tipo de investigación clínica o básica relacionada a las enfermedades infecciosas y a la epidemiología, en las que el Especialista de Enfermedades Infecciosas en particular está especialmente o, únicamente entrenado o experimentado, y para las que puede obtener ayuda adecuada, equipo, colaboración y soporte económico.

CONCLUSION.

* La vida "tranquila", no fue hecha para el infectólogo.

II.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

II.4.1. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS Y NUMERO DE ESPECIALIDADES.

II.4.2. SISTEMAS DE MARKETING Y CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.

II.4.1. CONSUMO DE ANTIBIOTICOS Y NUMERO DE ESPECIALIDADES.

Durante la última década (1974-1984), se ha producido un importante y continuo descenso del número de especialidades. En 1973 había 27.064 presentaciones ofertadas a la Seguridad Social mientras que en el año 1983 esta cifra se ha reducido a la mitad, esto es a 13.500 presentaciones.

Esta reducción se explica de forma detallada en "Revisión Terapéutica de Medicamentos" por Farmaindustria, 1984 (70) la que expondremos brevemente. Tres serían las causas que han intervenido de forma destacada en esta reducción:

" 1.- El cese de actividad de muchos laboratorios. En el año 1973 existían 553 fabricantes de medicamentos en España. En el año 1982 quedaban 375* 178 compañías habían cerrado en diez años.... un notable endurecimiento de los requisitos técnicos de registro impuestos por el Decreto 1.416/1973, que culminó con la limitación del registro de novedades terapéuticas por Decreto 3.152/1977, y finalmente la actuación del Ministerio de Industria a través del Registro de Industrias Farmacéuticas, que exigió en un principio un mínimo de inversión e instalaciones para abrir un laboratorio.

2.- La política de la Administración de restringir el acceso al mercado y eliminar del mismo especialidades farmacéuticas. Necesidad de fabricar un lote mínimo de 2.500 ejemplares para obtener el registro.....

3.- Una política de revisión en sentido estricto pero sin programación global."

En general, han disminuído considerablemente tanto el número de especialidades como el número de laboratorios (ver más adelante TABLA LIV). En 1973 el número de presentaciones era de 27.064, mientras que en 1982 fue de 14.546.

TABLA LI EVOLUCION DEL NUMERO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS EN ESPAÑA (1973-1983). (70)

AÑO	Nº DE PRESENTACIONES	Nº DE LABORATORIOS
1973	27.064	553
1975	19.861	520
1977	18.560	514
1979	16.607	481
1980	16.917	463
1981	17.225	458
1982	14.546	453

FUENTE: Farmaindustria.

El número de presentaciones se ha reducido a razón de 1.800 especialidades año en la última década.

Como vemos en la tabla se ha reducido en 100 el número de laboratorios, esto es, 10 laboratorios por año abandonaron el mercado en la última década.

El número de especialidades registradas en los últimos años han disminuído considerablemente. El número de presentaciones/año ha disminuído de 404 en el año 1977 a 304 en 1981 (TABLA LII) y el número de laboratorios solicitantes de nuevas especialidades han pasado de ser de 244 en el año 1977 a 162 en 1981.

TABLA LII. ESPECIALIDADES REGISTRADAS EN LOS ULTIMOS AÑOS.

AÑOS	Nº DE PRESENTACIONES	Nº DE LABORATORIOS SOLICITANTES
1977	404	244
1978	316	171
1979	407	233
1980	282	166
1981	304	162

Hemos estudiado la evolución del número de especialidades que contienen antibióticos consultando los VADEMECUM-DAIMON en el período (1979-1982) y de ellos hemos extraído el número de especialidades por cada subgrupo terapéutico como preparado único en la especialidad farmacéutica o en asociaciones (TABLA LIIII).

La tendencia general es al aumento del número de especialidades de antibióticos, aunque este crecimiento cada vez se vaya haciendo menor. Es un crecimiento irregular de unos subgrupos terapéuticos a costa de otros, como se ha visto en otros apartados, anteriores con cifras totales semejantes, o ligeramente ascendentes. En 1981, existían 661 especialidades con efecto antibiótico mientras, que en 1982 su recuento es de 731.

TABLA LIIII. TABLA DE NUMERO DE ESPECIALIDADES.

	1979	1981	1982
TETRACICLINA	134	103	95
CLORANFENICOL	62	46	43
PEN AMPLIO ESP	274	197	233
COTRIMOXAZOL	101	72	80
ESTREPTOMICINA	26	24	22
PEN REDUCIDO ESP	90	40	68
CEFALOSPORINAS	81	82	85
MACROLIDOS	35	25	28
AMINOGLUCOSIDOS	94	70	76
CARBENICILINA		2	1
TOTAL	897	661	731

Fuente: Vademecum. 1979, 1981-1982 (71).

Por último, nos hemos interesado en observar la relación entre el consumo de envases vs. número de especialidades. En efecto, se ha especulado en varias ocasiones acerca de el papel que podría tener el control del consumo de antibióticos, la reducción en el número de especialidades aceptadas para cada uno de ellos. Por otra parte, es necesario comprender que el número de especialidades es un fenómeno autocatalítico, en el sentido de que a mayor grado de utilización y éxito comercial tenderá a aumentar el número de laboratorios expendedores de este tipo de especialidad, lo que a su vez debe incrementar el consumo a través de los mecanismos de presión de la industria. Esta debe ser la razón por la cual la distribución de la FIGURA 5, aparenta un modelo de perfil exponencial.

España se encuentra entre los 6 primeros países integrantes del Mercado Farmacéutico Mundial con un mercado de comercio exterior muy importante. Se sitúa tras Alemania, Inglaterra, Estados Unidos, Francia y Japón (72). El comercio lo realiza fundamentalmente con países europeos. El mercado está de hecho en manos de unos 100 laboratorios (TABLA LIV).

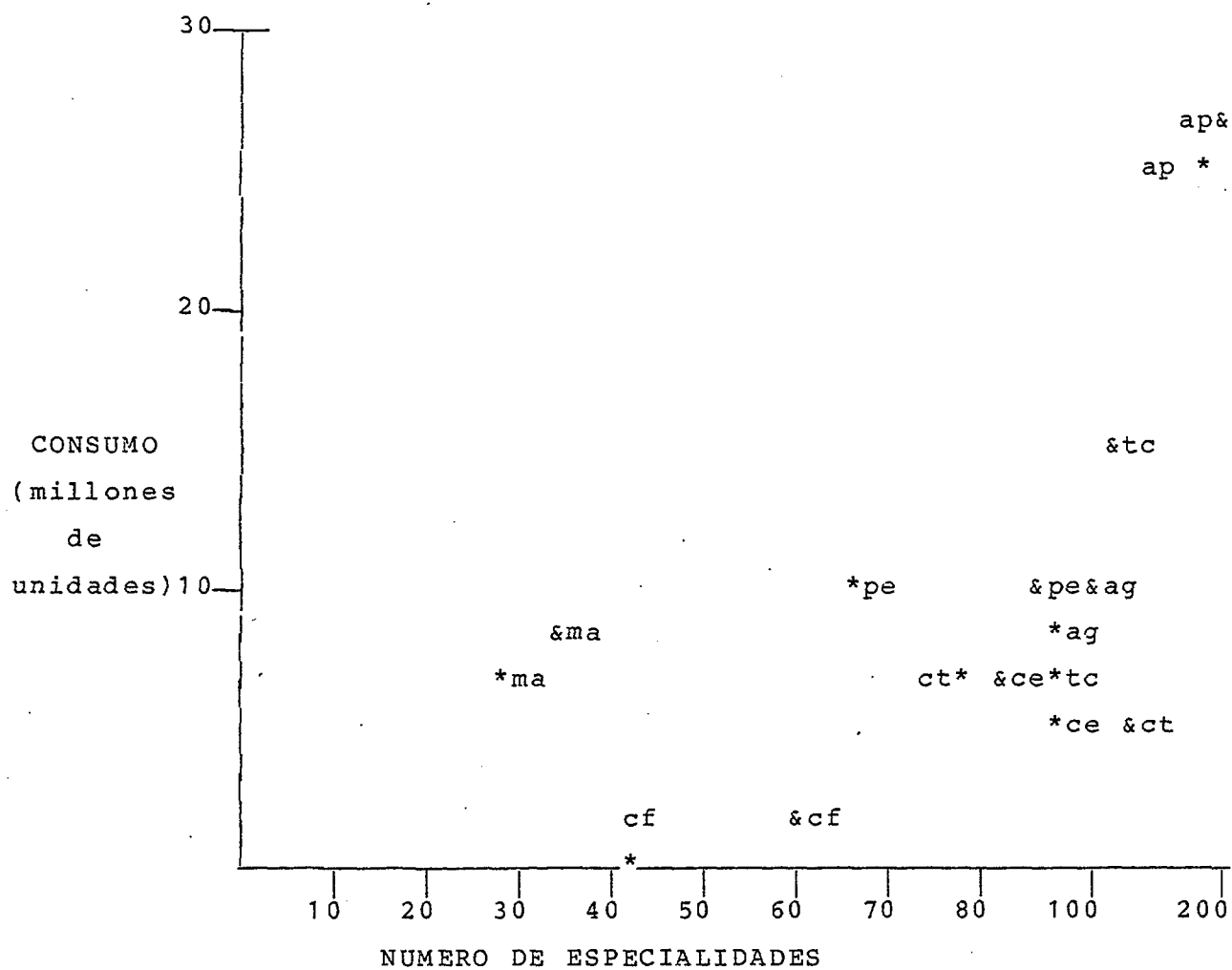
TABLA LIV. INDUSTRIA FARMACEUTICA. NUMERO DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS.

AÑOS	TOTAL	CON OFERTA A LA S.S.	% DEL MERCADO DE LOS 100 PRIMEROS
1975	505	497	81.05
1980	401	373	85.28
1981	380	370	86.57
1982	375	367	86.66

FUENTE: Ministerio de Industria. INSALUD y Farmaindustria (72).

De una cifra aproximada a los 380 en 1981, se ha pasado a 356 a finales de 1983. Aparentemente, también, la producción se ha concentrado entre los 100 primeros, ya que estos representaban en 1975 el 81 % del mercado y en 1982 lo hacen en más del 86 %.

FIGURA 5. CONSUMO EN ENVASES VS. NUMERO DE ESPECIALIDADES (1979 y 1982).



* 1982

tc 6x95
 cf 0.5x43
 ap 24x200
 ce 6x85
 ct 6x80
 ma 6x28
 pe 11x68
 ag 9x94

& 1979

tc 15x134
 cf 1x62
 ap 27x274
 ce 7x81
 ct 6x101
 ma 8x35
 pe 9x90
 ag 9x94

II.4.2. SISTEMAS DE MARKETING Y CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.

A medida que nos vamos acercando al año 2.000, con sus grandes posibilidades y problemas, el tema del marketing atrae cada vez más la atención de empresas, instituciones y naciones. El marketing es el vínculo entre las necesidades sociales y la productividad industrial. Es aquella función que ajusta las posibilidades de una organización a las necesidades cambiantes del mercado. Es el sensor externo de la organización de producción, el que la capacita para su adaptación y crecimiento, interviniendo en la creación de necesidades de consumo.

El marketing se ha desarrollado desde los más tempranos comienzos de la distribución y la venta, dentro de una filosofía comprensiva, como forma de relacionar dinámicamente cualquier organización a sus mercados.

Paradójicamente, el marketing siendo una de las disciplinas actualmente más modernas, es sin embargo, una de las profesiones actuales más viejas. Su aparición formal en los procesos de intercambio y de relación se da en los principios del siglo XX. El significado del marketing y la labor social atribuída por opinión de distintos autores son francamente contradictorios. Desde ser la causa de la corrupción de la sociedad como opinan algunos, hasta ser un estímulo a la aspiración de un nivel de vida mejor según opinión de otros.

En los últimos años los expertos en marketing han tenido que afrontar una serie de circunstancias: (1) una importante y persistente inflación mundial (2) el racionamiento de material y energía (3) la restricción económica (4) una mayor regulación estatal (5) cambios en el estilo de vida del consumidor (6) necesidades públicas no integradas al mercado.

DEFINICION DE MARKETING.

Marketing es la actividad humana, dirigida a satisfacer las necesidades y deseos de la sociedad a través de los procesos de intercambio comercial e industrial.

Entre los deseos y necesidades, tenemos primeramente las necesidades vitales, como la salud, y luego otros servicios como ser la recreación o la educación.

Para el individuo, el acarrear con estas necesidades y deseos le lleva a un estado de tensión y discomfort consigo mismo, que se resuelve a través de la adquisición de objetos que le satisfagan y equilibren. Estos objetos son los productos; por lo que, un producto es aquello que es capaz de satisfacer un deseo y también todo aquello que pueda satisfacer una necesidad es un producto. Entre los productos se valoran las personas, los lugares, la organización las ideas, y por supuesto también los fármacos, como los antibióticos.

El mercado de consumo (market), es un ámbito de intercambios potenciales. Existen mercados de necesidades como es el mercado de la necesidad de relajación, del ocio, donde las personas intercambian su dinero por servicios como el yoga, hobbies, etc., o el mercado de productos como ser el calzado (intercambiar dinero por un par de zapatos); o el mercado demográfico como es el de la juventud que posee necesidad de arrojarse de productos sumamente diversos como son la educación, motos, equipos estereofónicos, etc.

En el mismo contexto debe incluirse el mercado de consumo de fármacos. ¿Cuál es el grupo de población que siente la necesidad de fármacos y que por tanto está dispuesta a pagar por ello?.

Por una parte, el propio individuo como consumidor privado. Sin embargo, la capacidad adquisitiva de este grupo es relativamente escasa de forma directa, y lo que en realidad paga es una atención global a su salud que se hace a través de entidades públicas o privadas. Recibir salud es comprendido en muchas ocasiones como recibir medicamentos. Los medicamentos suponen unos "objetos de consumo", que se reciben como productos de intercambio por las cuotas devengadas a la asistencia sanitaria. De ahí que los medicamentos sean claramente objetos de marketing.

Por otra parte, y de entre la multitud de productos farmacéuticos, el médico, como intermediario, es el que va a elegir en principio por motivos científicos el consumo de un producto sobre

otro. De esta forma el marketing de medicamentos se orienta de forma preferente hacia este intermediario que tiene en sus manos los elementos del consumo, es decir el Mercado Farmacéutico, o en nuestro caso de antibióticos. Marketing significa trabajar con mercados, analizar o actualizar los intercambios que potencialmente existen, con el propósito de satisfacer necesidades y deseos humanos. Volviendo entonces a la definición inicial, tenemos que: "Marketing es la actividad humana dirigida a satisfacer necesidades y deseos a través de un proceso de intercambio" (73).

Su papel, por tanto, está en determinar las necesidades, deseos y valores del mercado y de adaptar la organización de producción y ventas para transmitir las satisfacciones a esas necesidades, de modo más efectivo y eficiente que las organizaciones competidoras determinando una orientación del consumidor hacia los productos de la propia compañía.

MARKETING DE ORGANIZACIONES NO LUCRATIVAS. MARKETING DE LOS SERVICIOS SANITARIOS (74).

La industria del cuidado de la salud en los países desarrollados, es de las más grandes y de las más complejas.

En los Estados Unidos de América en 1972, se aproximaba 83.000 millones de dólares y en 1977 a 162.000 millones de dólares, representando el 8.8 % del PNB. Es también, en este país, de las industrias de mayor crecimiento con aproximadamente un 11 % de crecimiento anual. Sostiene una plantilla estimada en 4 millones de personas que trabajan en los Servicios Sanitarios. Es una industria que abastece a 200 millones de consumidores (año 1975), en productos y servicios de salud. Le siguen los proveedores de la salud, luego las compañías que suministran los productos sanitarios a los proveedores y consumidores y por último, las grandes organizaciones que facilitan el consumo y la práctica de la medicina (sociedades, seguros, Estado). FIGURA 6.

En España trabajan para los Servicios Sanitarios de la Seguridad Social 136 hospitales, con 47.953 camas, 15.400 médicos, 48.300 asistentes técnicos sanitarios, 37.500 auxiliares, 35.000 oficiales administrativos (año 1985). Estas cifras por supuesto no incluyen los Servicios Sanitarios Privados ni los Servicios Estatales en concierto con los Servicios Privados.

El sector de hospitales privados en España está formado por unos 600 centros y unas 39.000 camas, que suponen el 18 % de la dotación total del país (75). En su mayoría se trata de pequeñas clínicas (entre 10 y 25 camas), resultado de la asociación de médicos. No obstante, en los años setenta aparecen hospitales de tamaño medio (entre 100 y 400 camas) y con una buena dotación de aparataje. En 1984 el INSALUD tenía concertadas unas 25.000 camas con estas instituciones privadas. De las 39.000 camas del sector, unas 17.000 tienen funciones quirúrgicas; 5.000 psiquiátricas, y 12.000 generales. Barcelona tiene 80 clínicas; Madrid tiene 45, Vizcaya con 26, y Coruña con 25, son las provincias con mayor implantación cuantitativa del sector privado.

La Seguridad Social es el cliente principal objeto del marketing sanitario, seguido de las compañías de seguros de enfermedad y, en una menor medida, el paciente privado. Se pueden considerar 3 áreas importantes del cuidado de la salud para ser examinadas con visión de marketing: (1) el hospital, (2) la organización sanitaria que puede servirse del marketing farmacéutico para crear una demanda que pueda ser satisfecha, mejorando así su imagen y (3) el personal sanitario a quién el marketing le facilitaría la comprensión de las necesidades sanitarias, que luego transmitirá a la comunidad aumentando en ésta sus gastos dedicados a la salud.

El marketing da productos concretos: importancia del producto. El marketing debe imaginar, y luego resaltar, las ventajas que existen en un producto respecto a otros productos. Estas ventajas pueden orientarse según el producto resaltando aquellos aspectos que tiendan a asegurar:

- Un mayor prestigio de la empresa, por la sofisticación, originalidad o novedad del producto.

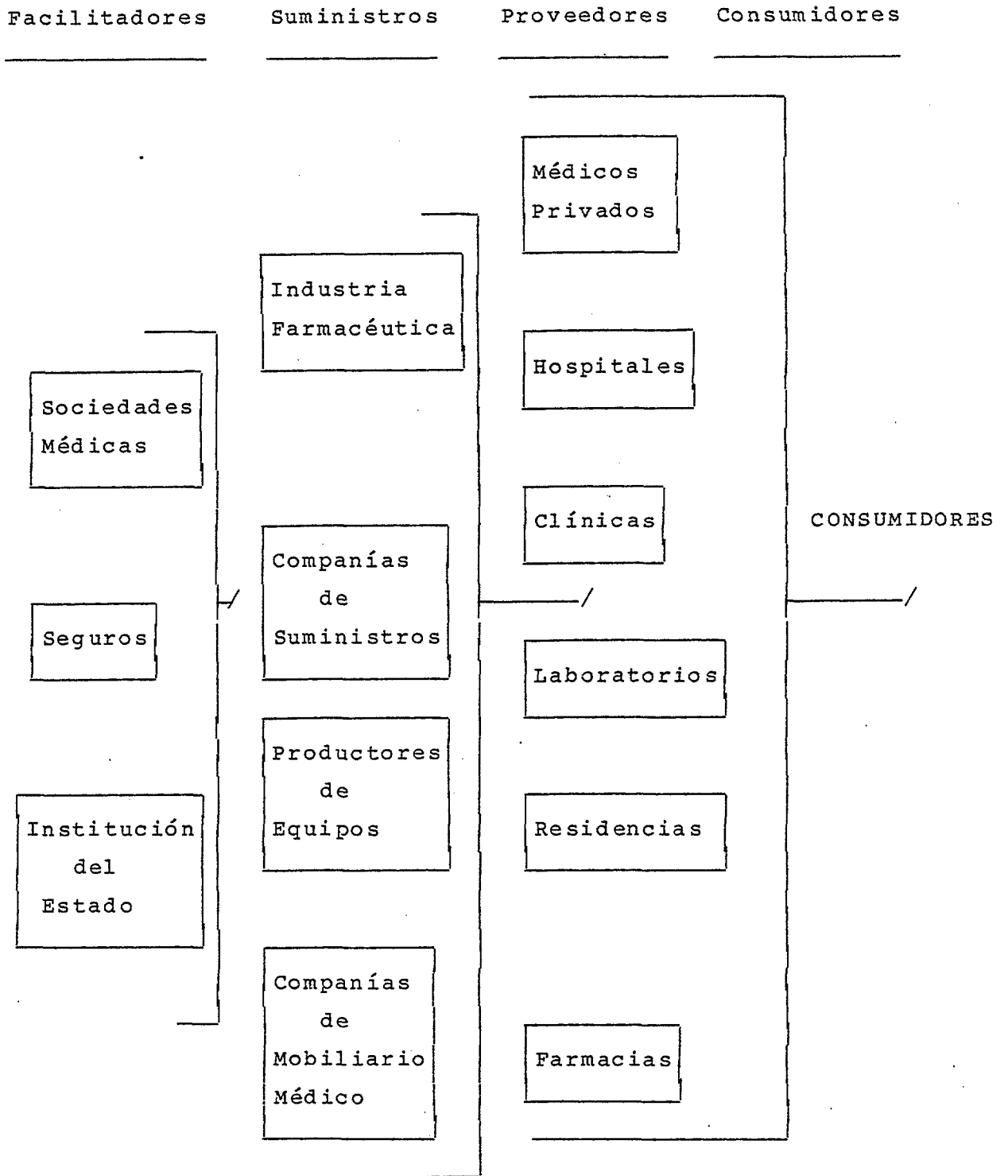
- Una mayor ventaja real respecto a los productos competidores en áreas objetivas concretas.

- Ventajas en los mercados de necesidad, esto es, en los que se ha creado una demanda específica para ser resuelta por el producto.

Por lo tanto debe conocerse bien el producto, la competencia y las posibles ventajas aprovechables que tiene el producto y los beneficios que puede presentar sobre la competencia. Este proceso se denomina comúnmente, efectuar la "check list" a favor y en contra. Las ventajas se definen como "calidades no compartidas por la competencia".

Importancia del mercado. El marketing debe conocer las causas que fundamentan el mercado. Existen empresas de comercialización farmacéutica como es el caso de COFARES que recoge el consumo de cada área o distrito. De hecho, la información es el puntal del

FIGURA 6. LA INDUSTRIA DE LOS CUIDADOS DE LA SALUD (74).
(Estados Unidos)



Fuente: P. Kotler, 1975.

"Marketing For Nonprofit Organizations".

proceso de marketing, y esta información es accesible para los laboratorios farmacéuticos.

La influencia del marketing en el personal sanitario, se dirige a la consecución de una actitud de "posicionamiento" del individuo en relación con un aspecto del producto. En el caso del médico, el marketing acapara una parcela del subconciente, en el que trata de fijar las propiedades beneficiosas de un fármaco. En el caso de los antibióticos destacando fundamentalmente una parcela de sus propiedades, por ejemplo su poder antibacteriano de amplio espectro que será el efecto que más fijará en el médico imbuído en la necesidad en medicina hospitalaria de tratar el enfermo séptico inicialmente de forma empírica a la espera de los resultados microbiológicos. El marketing entonces, se plantea "posicionar" un determinado antibiótico para su utilización hospitalaria como fármaco de amplio espectro y de administración intravenosa. Este antibiótico será entonces, en el médico prescriptor, la respuesta refleja ante el tratamiento inicial de enfermedades hospitalarias importantes (neumonías, sepsis, osteomielitis) (66).

El médico es un profesional que generalmente no duda delante del enfermo. Su capacidad de retención de distintos productos farmacéuticos en un momento dado, es de aproximadamente unos 150 preparados, con los que se maneja y utiliza, de acuerdo al aspecto beneficioso en que cada uno esté "posicionado".

Lo importante del marketing es entonces, ocupar esos puestos más relevantes del inconciente.

Gastos de marketing. Entre los más importantes están los del personal: analistas de mercado, y también el product manager que es el individuo que coordina el estudio del mercado, dónde se va a aplicar el producto y la parcela que se le asigna (por ejemplo hospital vs ambulatorio). Debe conocer la evolución del mercado y las características que lo fundamentan. Otros gastos serán los grupos de apoyo extraempresariales como los gabinetes de apoyo

(IMS, FARMADATA), organización para el estudio del mercado, para preparación del producto para su lanzamiento, y los estudios de reacciones adversas, cursos, manuales de entrenamiento.

Los visitantes médicos garantizan las influencias diarias que recibe el médico a la hora de prescribir. Para la industria farmacéutica esta actividad no es siempre considerada como marketing. El visitador es mas bien el agente de la acción de vender, algo así como el que propone un intercambio de beneficios: si tal producto es recetado, Ud. obtendrá más seguridad, más prestigio, mayor clientela.

Cuanto más importante es la empresa, mayor será su gasto en marketing. Aproximadamente, los gastos de marketing en el lanzamiento de un producto al mercado corresponden a la cuarta parte (20-30 %) del precio de ese producto al consumidor (la cuarta parte de una cajita o un bote de un medicamento).

En España, el gasto en marketing en 1984 por la Industria Farmacéutica fue de alrededor de 28.000 millones de pesetas.

El marketing "marca", por decirlo de alguna forma, las directrices de la venta, aunque ésta estará mucho más influida por la formación del vendedor y por las cualidades inherentes a su persona. de ahí que se considere un falso sofisma el de que "el vendedor nace no se hace". La influencia del marketing en la venta se ejercerá fundamentalmente como hemos visto en base a:

- (1) estudio del mercado
- (2) estudio del producto, su índice de consumo, la forma de prescribirlo si por receta de la Seguridad Social o receta libre
- (3) estudio de competencia
- (4) estudio de posicionamiento del producto en relación con otros
- (5) estudio de las normas de comportamiento de consumo. Así, conoce la mayor influencia que puede tener el microbiólogo frente al internista en un hospital a diferencia de lo que sucede en un ambulatorio
- (6) estudio de las necesidades del paciente
- (7) estudio del mensaje dirigido al beneficiario (BENEFICIO-UTILIDAD-VENTAJAS).

Como hemos visto, el marketing es un proceder que requiere estudios costosos y que por tanto, encarece los productos,

asegurando una ganancia para la industria En algunos países se han comenzado a realizar por parte del Estado presiones sobre la ganancia que obtiene la Industria Farmacéutica en las drogas consumidas, y que en parte se debe al marketing. La disminución del 25 % al 21 % del capital retribuido por drogas consumidas del National Institute of Health a la Industria Farmacéutica en Inglaterra hará ahorrar a aquél 65 millones de libras en 1984-85 y más de 100 millones en los años siguientes (76).

II.5. ASISTENCIA SANITARIA Y CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.

ASISTENCIA SANITARIA HOSPITALARIA. El INSALUD cuenta con 6 Centros Hospitalarios, 14 Ciudades Sanitarias, 124 Residencias Sanitarias, 4 Centros de diagnóstico y tratamiento, 328 Ambulatorios, 710 Consultas y 415 Servicios de Urgencias. En 1983, se han puesto en funcionamiento 3 nuevos hospitales: Torrecárdenas, Móstoles y Elda.

El índice de ocupación hospitalaria en 1983 fue del 72 % con una estancia media de 9.1 días (77). Se atendieron por los Servicios de Urgencias 2.726.641 enfermos de los que ingresaron 1.950.927 que produjeron 18.366.319 estancias.

ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA. Durante 1983 se realizaron 150 millones de consultas extrahospitalarias, de las que 144 millones correspondieron a enfermos que acudieron a la consulta y 6 millones fueron domiciliarias. Medicina General agrupó 97 millones de consultas correspondiendo a especialidades unas 50 millones de consultas.

El número de recetas dispensadas por las oficinas de farmacia fue de 454 millones, 6 millones menos que las prescritas en el año 1982. El promedio general de recetas por titular de derecho se situó en 29.48 con una disminución de 1.16 respecto al año 1982.

El importe de las recetas dispensadas en las oficinas de farmacias fue de 199.000 millones lo que supone un incremento de 16.000 millones respecto al año anterior. El INSALUD de esta cantidad aportó 167.000 millones de pesetas.

Como se puede apreciar en la evolución de la prestación farmacéutica correspondiente a los últimos 3 años, TABLA LV, se observa una disminución importante en el número de recetas prescritas a pesar de que la población protegida por la Seguridad Social aumentó en más de 3 millones de asociados (3.2 millones).

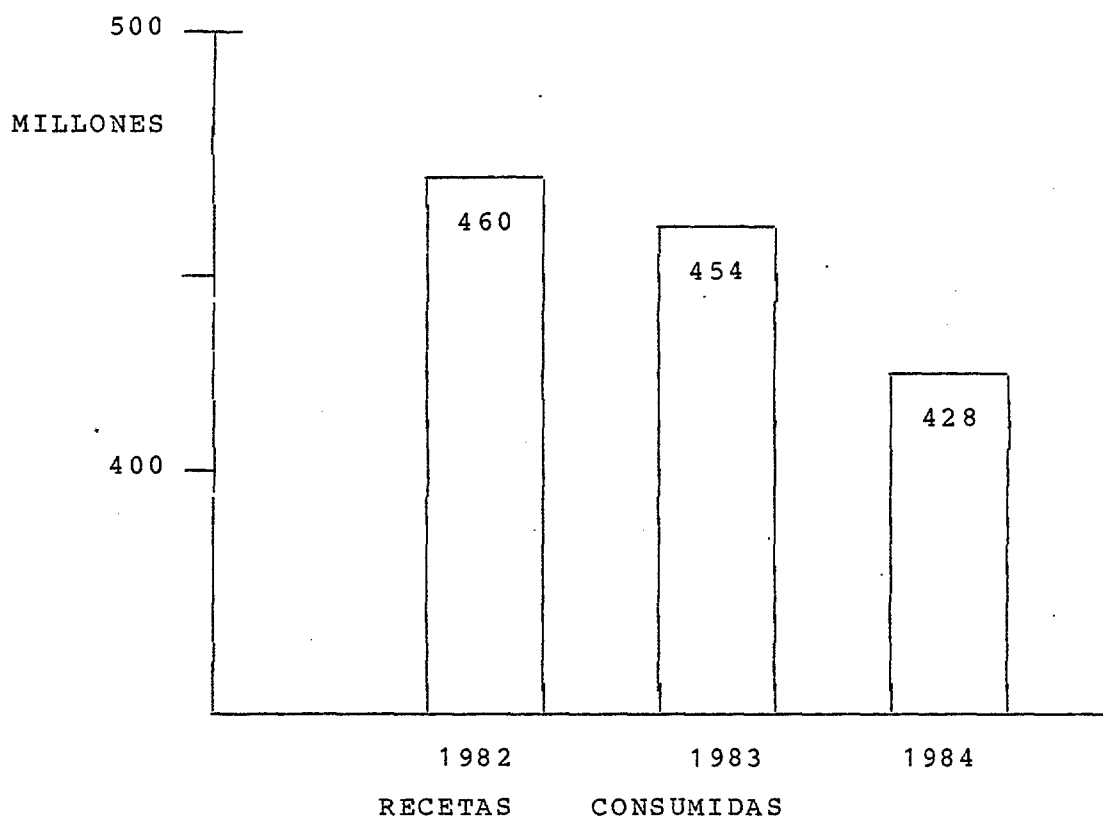
TABLA LV. EVOLUCION DE LAS PRESTACIONES FARMACEUTICAS EN EL TRIENIO DE 1982-1984 (58).

	1982	1983	%83/82	1984	%84/83
Población protegida	32.527.275	33.066.635	(+1.7)	35.715.173	(+8.0)
Gasto en millones de pts	151.066	165.727	(+9.7)	178.839	(+7.2)
Gasto pts constantes	151.066	147.707	(-2.2)	145.643	(-1.4)
Nº de recetas en millones	460.5	454.2	(-1.4)	428.5	(-5.0)
Recetas beneficiario/año	14.2	13.7	(-3.5)	12	(-2.4)

El gasto ha aumentado como consecuencia fundamentalmente de las revisiones de precios y del desplazamiento hacia prescripciones de preparados de coste superior a la media. Sin embargo, si se elimina el efecto de la inflación y se consideran las pesetas constantes se observa una reducción del gasto a pesar de elevarse el coste medio de las especialidades.

En resumen, parece haber un descenso en el número de recetas prescritas, un aumento de la población protegida y un aumento del precio medio de las especialidades que se consumen. Estos factores a favor y en contra mantienen el gasto total constante.

FIGURA 7. EVOLUCION DEL CONSUMO DE RECETAS CONSUMIDAS DURANTE EL TRIENIO 1982-1984.



Nos parece interesante recoger aquí el trabajo realizado por la Subdirección General de Asistencia Primaria del Insalud en colaboración con el Centro Especial de Medicina Comunitaria) (58) sobre las características de la población consumidora de la mayor parte de los antibióticos. En este trabajo se realizaron 4.831 encuestas presentadas mediante un cuestionario a los beneficiarios de ambulatorios de la capital y de ciudades con población variable entre 300.000 y 50.000 habitantes.

Se destacan los siguientes comentarios:

- El 50 % de la población que acude a consultas es mayor de 50 años (no contando los niños menores de 7 años que corresponden a pediatría). A medida que aumenta la edad, la proporción va más a favor de las mujeres.

- Dos de cada 3 personas que acuden a consulta de Medicina General son inactivos o amas de casa.

- El promedio de personas por cartilla es de 2.8

- Cada persona realiza una media de 3-6 consultas de Medicina General al año, aunque la cifra media de consultas por persona/año sea baja. Se deduce entonces, que existe lo conocido como "clientes habituales" que suelen acudir 1 o más veces al mes a los efectos de un control o de una revisión de una patología conocida.

COSTOS.

En la consulta ambulatoria en un área urbana de Barcelona, el gasto por persona y año en la población atendida es de 5.400 pesetas (42.9 dólares, 1982) y el gasto por visita de 2.600 pesetas. Los costes farmacéuticos representan el 25 % del total y los de personal el 50 %. "Se trata de una consulta de Medicina General de bajo coste" según J. Gervás et al (25).

CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.

De un total de 2.940 consultas ambulatorias efectuadas por 36 médicos de la Seguridad Social de Barcelona, el 12,85 de los que acudieron fueron recetados con antibióticos, siendo los antibióticos más frecuentes los β -lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina) seguidos por el cotrimoxazol. La indicación más frecuente fue la patología respiratoria (79.2 % de pacientes). La vía oral se empleó en el 83.1 % de los casos. Según los autores (59), el médico de cabecera necesita mayor información respecto al uso de los antibióticos y que ésta debería repetirse periódicamente. Se encontró que sólo el 23.7 % de las indicaciones antibióticas se realizaron con interrogatorio previo, la dosis fue correcta en el 36.2 % y se indicó duración del tratamiento en el 63.7 %, con una duración incorrecta global del 75 %.

III. REPERCUSIONES MEDICAS DEL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.

III.1. APARICION DE RESISTENCIAS POR EL USO NO HUMANO DE ANTI-BIOTICOS. SU REPERCUSION EN PATOLOGIA HUMANA.

III.2. FENOMENOS ADVERSOS (TOXICIDAD, ALERGIA, ETC,).

III.1 EL RIESGO DE APARICION DE RESISTENCIAS POR EL USO NO HUMANO DE ANTIBIOTICOS. SU REPERCUSION EN PATOLOGIA HUMANA.

El uso extensivo de antibióticos en veterinaria, que se mantiene ya a lo largo de varias décadas, tiene como consecuencia inmediata el hecho de que grandes masas de bacterias colonizadoras de animales se ponen en contacto con los antibióticos. No cabe duda de que en estas circunstancias es posible e incluso probable una progresiva selección de microorganismos resistentes (14, 62, 78, 79). La consecuencia que esta selección tendrá sobre la salud humana dependerá de un número importante de factores. En primer lugar, habría que considerar si las bacterias resistentes seleccionadas podrían eventualmente causar infecciones en el hombre.

En realidad, la gran mayoría de los animales de granja contienen en su flora intestinal organismos microbianos potencialmente patógenos para el hombre, como es el caso general de las enterobacterias. Es claro que algunos géneros de esta familia poseen una mayor capacidad patogénica que otros: así las consecuencias de la resistenciación de *Salmonella* podrían tener una mucha mayor influencia que en el caso de *E. coli*. En realidad, los estudios realizados hasta el momento sobre este campo están centrados fundamentalmente en estos organismos potencialmente epidémicos y a ellos nos referiremos más abajo. Sin embargo, es posible que no se deban infravalorar las consecuencias de la selección de resistencia en otras bacterias menos epidémicas. Hemos de recordar que la eliminación constante de estos microorganismos en las aguas residuales de las granjas va a ir enriqueciendo progresivamente la flora microbiana ambiental con cepas resistentes, y es conocido que, si este número llega ser considerable, estas bacterias podrían ponerse en contacto con verdaderos patógenos sensibles a los que transmitirían sus resistencias. Por ello, parecería conveniente en la epidemiología del próximo futuro el considerar no tanto las distintas especies microbianas resistentes, sino mas bien la epidemiología de los

mismos mecanismos de resistencia, independientemente, del huésped bacteriano al que estuviesen albergados. Seguramente hay muchos otros organismos que compartimos humanos y animales que, por no ser primariamente patogénicos para el hombre han sido injustamente relegados de la investigación epidemiológica. Sería el caso de anaerobios estrictos como bacteroides, que colonizan en altas cantidades el tracto intestinal del hombre y animales y que probablemente intercambiamos sin mayores consecuencias patológicas. En algunos casos sin embargo estos microorganismos pueden producir infecciones endógenas a partir de la propia flora normal y es necesario asegurar que mantengan un buen nivel de sensibilidad. La separación convencional entre infección exógena (procedentes del medio ambiente) e infección endógena (procedentes de la flora propia) no deja de ser una simplificación sin bases biológicas ciertas: toda infección procede en último término del medio ambiente. En este sentido, el uso de antibióticos en animales va a condicionar la estructura de la resistencia en las poblaciones minoritarias que pueden llegar a producir patología en el hombre.

Probablemente diferentes especies bacterianas tendrían diferentes grados de posibilidad de adquirir resistencia por el uso de antibióticos en veterinaria. Las estadísticas del Reino Unido indican que *E. coli* adquiere resistencia con más facilidad que *Salmonella*. Este hecho puede deberse a varios factores:

1) la cantidad neta de individuos pertenecientes a la especie *E. coli* será en todas las especies substancialmente mayor que la cifra de *Salmonella* (del orden de 1×10^6 veces mayor) con lo que la capacidad seleccionante de un antibiótico será mayor para *E. coli*.

2) *Salmonella* no sólo se encuentra en pequeño número sino también, en ocasiones se encontrará fuera de la presión selectiva de un antibiótico oral al situarse como un colonizador profundo.

3) cifras altas de *Salmonella* se producirán pues más bien en animales enfermos de salmonelosis que en portadores sanos# de este modo podría explicarse el hecho de que la aparición de *Salmone-lla* pluriresistente parece relacionarse más con el uso de antibió-
ticos para la terapia veterinaria que con el uso de antibióticos para la promoción del crecimiento (80).

Aún en el caso de aparición de resistencias en bacterias epi-
démicas potencialmente patógenas para el hombre como *Salmonella*, e-
xistiría la barrera de la transmisibilidad de estos organismos a la
especie humana. Por desgracia este hecho se ha producido ya en al-
gunos casos, como en el clásico de *Salmonella typhimurium* (fagotipo
29) con resistencia al cloranfenicol, estreptomicina, tetraciclina,
ampicilina y kanamicina-neomicina (79-81).

Es difícil explicar porqué algunos tipos de *Salmonella* tienen
mayor facilidad que otros por la adquisición de resistencias a an-
tibióticos como consecuencia del uso de los mismos en ganadería
(82).

Este es el caso, observado tanto en el Reino Unido como en Ho-
landa, de la difícil resistenciación en cepas de *Salmonella du-
blin*, si comparamos lo que ocurre en el caso de *Salmonella typhimu-
rium*. Es posible que la explicación de este hecho radique en la di-
ficultad que pueden tener para su replicación o para su expresión
genética los plásmidos que condicionan la resistencia. Lo que en
todo caso parece innegable, es que aún de forma eventual, una de-
terminante bacteriana resistente patógena para el hombre puede se-
leccionarse por el uso de antibióticos en ganadería y veterinaria y
diseminarse epidémicamente en infecciones humanas.

Habría pues dos niveles de amenaza para la diseminación de su
resistencia:

1er nivel. Los antibióticos condicionarán un largo y
continuado proceso de selección, con enriquecimiento de las pobla-
ciones resistentes en el medio exterior.

2º nivel. Los antibióticos posibilitarían la aparición de determinadas cepas resistentes epidémicas transmisibles al hombre: en este último caso se tratará en realidad de una selección de tipo clonal.

Por las razones antedichas, se hace muy difícil la evaluación de las consecuencias positivas de una restricción de antibióticos en el consumo animal. En realidad, la epidemia de resistencia en *Salmonella typhimurium* que dió lugar a la restricción aconsejada por el Informe Swann (16) habría seguramente desaparecido como toda epidemia clonal al cabo de un cierto tiempo y la disminución de resistencias sería difícilmente atribuible al éxito del plan: en realidad, cuando se reestablecería el nivel de antibióticos utilizado en el Reino Unido antes de producirse las consecuencias del Informe, dicha epidemia no reapareció. Queremos pues enfatizar que, más bien que atender a la prevención de grandes epidemias concretas de resistencia, se debería ejercer una labor de vigilancia para el estudio del nivel general de resistencia en diferentes microorganismos, que reflejará mejor la perturbación ecológica producida por el uso de antimicrobianos (83).

Puesto que parece inevitable el hecho de que se van a seguir utilizando antimicrobianos para la promoción del crecimiento en las granjas es importante hacer conscientes a las autoridades de la necesidad de proceder a una selección científica y no sólo económica de los antibióticos a utilizar para ese propósito. No basta el planteamiento elemental de "uso de antibióticos que no estén comercializados para su aplicación en patología humana" (13).

Sin embargo, una revisión elemental de los antibióticos reglamentarios en varios países, y entre ellos España, demuestra que muchos de los antibióticos utilizados poseen resistencia cruzada con otros, normalmente usados en el tratamiento de las infecciones clínicas en el hombre.

Sería el caso del grupo oleandomicina-espiramicina-virginiamicina-lincosamina-tilosina-eritromicina. cualquiera de estos antibióticos del grupo macrólidos-lincosaminas-estreptogramina promueve resistencia cruzada a los demás, y es obvio que varios de ellos se utilizan habitualmente en patología humana.

Es patente la necesidad de seleccionar grupos de antibióticos para su exclusiva utilización en veterinaria. Varios de estos grupos ya existen (como por ejemplo las bambermicinas). Pero incluso en este caso será necesario explorar la posibilidad de que la resistencia a "antibióticos exclusivamente ganaderos y veterinarios" no esté condicionado a la presencia de estructuras genéticas que puedan contener determinantes de resistencia a otros antibióticos convencionales: no hay que olvidar que además de la resistencia cruzada por similitud de moléculas antibióticas hay otras resistencias cruzadas cuando un antibiótico selecciona plásmidos o trasposones que contienen la determinación genética de los mecanismos de resistencia hacia otros antibióticos incluso estructuralmente muy alejados (84).

Se podría considerar también si el uso de antibióticos en animales podría promover la selección de microorganismos no sólo más resistentes sino también con una mayor capacidad de diseminación epidémica. Puesto que la antibioterapia oral disminuirá verosímelmente la cantidad total de poblaciones microbianas intestinales, disminuirá también la llamada "resistencia a la colonización" término con el que se conoce (85, 86) la resistencia que opone una flora intestinal intacta en su diversidad de especies a la colonización por un nuevo microorganismo procedente del exterior.

En esas condiciones las bacterias resistentes encontrarán una mayor posibilidad para la colonización y diseminación epidémica, y es conocido que estas condiciones podrían seleccionar a su vez organismos de una mayor capacidad patógena (FIGURA 8).

Transmisión de la infección del animal al hombre.

En una revisión de más de 10 años, 1971-1983 (87), Holnberg y cols. describen 52 epidemias de *Salmonella* de las cuales el 20-30 % fueron resistentes a antibióticos. Un grupo de investigadores ha demostrado que las cepas de *Salmonella typhi* resistentes patógenas en el hombre, son las mismas que producían enfermedad en los animales (88). El CDC (Center for Disease Control) recientemente revisó las epidemias por *Salmonella* en los Estados Unidos y encontró que las 2/3 de las epidemias eran por cepas multiresistentes, que provienen de alimentos de origen animal. La mortalidad por esta causa fue del 4.2 %, casuística que multiplica por más de 20 la mortalidad en las infecciones por *Salmonella* sensibles que se acerca al 0.2 %.

La introducción de la oxitetraciclina en la alimentación de aves, por ejemplo, produjo en el personal de granja la excreción por heces de *E. coli* resistente a tetraciclina y a otros antibióticos (78, 79).

QUE CARACTERISTICAS SUELEN TENER ESTAS INFECCIONES PARA SU CONTROL EPIDEMIOLOGICO?.

1.- Suele existir un aumento de 3 o más veces de los casos esperados en un período determinado (incidencia).

2.- Suelen tener una aparición regional.

3.- Suelen ser más frecuentes en varones, por la distribución de profesiones.

4.- Suelen darse en adultos mayores de 40 años.

5.- Las cepas resistentes, suelen aislarse en heces con más frecuencia que las *Salmonellas* sensibles.

Estas características epidemiológicas fueron comentadas por Taylor y cols. (89), en los 103 casos de infección por *Salmonella dublin* en el año 1980, epidemia que surgió del ganado, y que fue debida a la ingesta de leche cruda.

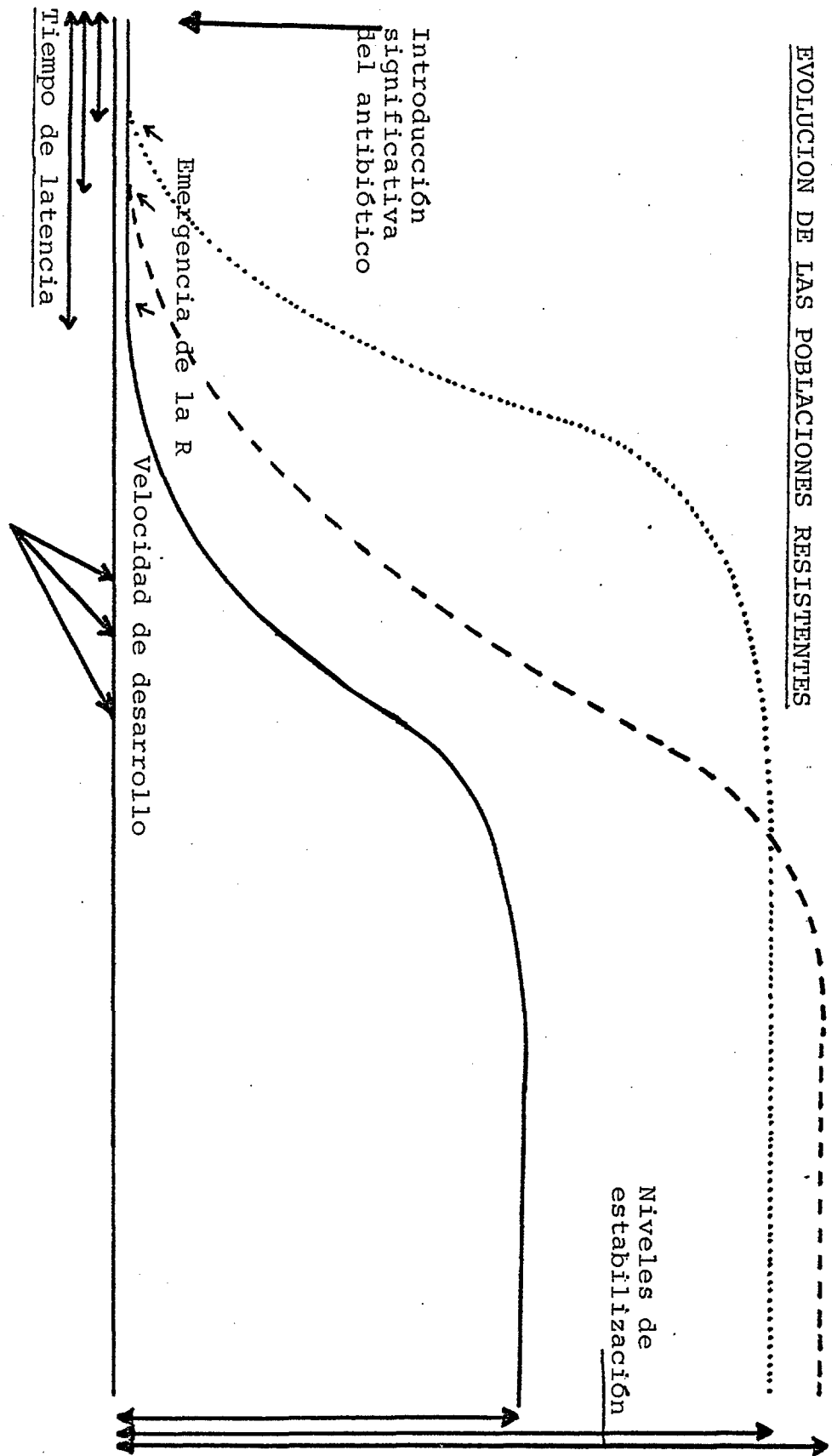
EL RIESGO DE APARICION DE RESISTENCIAS POR EL USO DE ANTIBIOTICOS EN EL HOMBRE.

Una parte importante del desarrollo de la antibioterapia en los últimos veinte años, se ha producido como respuesta de la Industria Farmacéutica, a los crecientes niveles de resistencia que las bacterias iban desarrollando a los distintos antibióticos utilizados en el hombre. Se puede considerar que la "gran amenaza" para el uso futuro de los antibióticos radicará en la aparición creciente de resistencias. Como es conocido, las bacterias resistentes preexisten al uso de los antibióticos, y la función de estos es sobretudo una función de selección, que permitirá el desarrollo de aquellas variantes espontáneamente resistentes que existían en la naturaleza. En ese sentido, parece lógico que un aumento del consumo de antibióticos comporte una mayor fuerza de selección y por tanto un mayor desarrollo de cepas resistentes. Sin embargo, el fenómeno de aparición de resistencias responde a un patrón multifactorial. En efecto, para que una resistencia llegue a alcanzar niveles importantes, esto es, que puedan llegar a comprometer el tratamiento de un número significativo de enfermos, harán falta una serie de condiciones relacionadas con la "biología de la resistencia". Es necesario que exista un mecanismo bioquímico de resistencia compatible con la biología del microorganismo; es necesario también, que este mecanismo de resistencia se encuentre codificado por un determinante genético que asegure su difusión. Una resistencia codificada por el cromosoma bacteriano puede ser importante en la diseminación de una cepa única, pero no tendrá efectos en la diseminación de la resistencia hacia otras cepas del mismo género. Si la resistencia está codificada por plásmidos o trasposones conjugativos, su capacidad de difusión será mayor. Además, en esos elementos genéticos, un determinante de resistencia suele ir unido a otros, que codifican resistencia para otros antibióticos; así, si un plásmido contiene información de resistencia para ampicilina, tetraciclina, cloranfenicol y gentamicina, este plásmido podrá ser seleccionado por cualquiera de estos antibióticos, y por tanto, el

uso de uno de ellos se traducirá en resistencia para todos los demás.

Por otra parte, estos plásmidos o trasposones no pueden albergarse en todo tipo de microorganismos y todos los microorganismos no tienen por qué producir patología en todo tipo de huéspedes. Así, sólo algunas combinaciones de mecanismos de resistencia, determinantes genéticos-microorganismos-huésped tendrán un éxito importante en la diseminación de resistencias, y por tanto, aún cuando el consumo sea un factor importante hay que recordar que no es el único.

En la FIGURA 9, se presenta el modelo propuesto por Y.A. Chabbert (comunicación personal Dr. Baquero), de evolución de las poblaciones resistentes de los microorganismos a los antibióticos. La aparición de resistencias y su posterior evolución, se asemejaría a una curva de desarrollo similar a la que es característica de cualquier crecimiento bacteriano. Después de la introducción significativa de un antibiótico determinado, existiría un tiempo de latencia durante el cual no se detectaría la aparición de resistencia. Este tiempo de latencia es variable según los distintos antibióticos y las distintas bacterias. Un ejemplo de ello, serán los distintos tiempos de latencia observados antes de la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina después de la introducción de ésta en el mercado, en comparación con el tiempo mucho más prolongado que tardaron microorganismos como *Neisseriae gonorrhoeae* en hacerse resistente a la penicilina. En el primer caso, el tiempo de latencia fue de unos 2 años, y, en el segundo caso de unos 30 años. En la cortedad del período de latencia influirá la frecuencia del microorganismo resistente en enfermos tratados, la presencia de determinados mecanismos de resistencia, y también la presión antibiótica ejercida por el consumo. Una vez que se produce la emergencia de la resistencia, ésta puede crecer de forma diferente para cada par bacteria-antibiótico, y también en relación con diferentes situaciones ecológicas. Las bacterias epidémicas (*Salmonella*, *Shigella* o *Vibrio*), si adquieren la resistencia, elevarán de forma



muy rápida la tasa de microorganismos resistentes en áreas muy extensas. Los ejemplos de las grandes epidemias por bacterias entéricas resistentes en México, Guatemala o Japón son un ejemplo de ello. No hay que olvidar que el medio hospitalario, supone un habitat en el cual no es difícil la diseminación epidémica; por ello, las epidemias de resistencia se dan de forma particular en los hospitales, cuando una determinada bacteria que ha adquirido un algún tipo de resistencia se disemina por infección cruzada en el ámbito hospitalario.

Es curioso comprobar que, estudiando la evolución de la resistencia por distintos pares bacteria-antibiótico, parece llegarse a lo que se llaman niveles específicos de estabilización, en que la resistencia parece haber alcanzado su límite máximo de incidencia, límite que tiende a ser mantenido establemente durante muchos años. Esta estabilización podría ser debida simplemente a la competición de las bacterias sensibles respecto a las resistentes.

Tanto en la velocidad de desarrollo de la resistencia como en la altura del nivel de estabilización debe influir el consumo de antibióticos. Por lo que se refiere a la velocidad de desarrollo, no olvidemos que éste será sobretodo función de la presencia de bacterias epidémicas capaces de difundir la resistencia. El hecho del consumo de antibióticos en un determinado lugar aumenta la probabilidad de emergencia de bacterias resistentes, pero sobretodo influirá decisivamente en la rápida selección de bacterias epidémicas, de forma que, seguramente el mayor riesgo de un uso alto y continuado de los antibióticos es el de ofrecer un marco adecuado para la diseminación rápida de la resistencia a través de microorganismos endemo-epidémicos. Comprendemos así que, los mayores riesgos de aparición de resistencias se producen en las áreas no sólo de mayor consumo sino sobretodo de mayor capacidad para la producción de epidemias: el ámbito hospitalario y el ámbito higiénicamente insuficiente de los países subdesarrollados, y es en estos niveles en los que la vigilancia del consumo de antibióticos debe alcanzar su máxima cota. (Datos extraídos de la Conferencia del Dr. Baquero sobre "Consumo de antibióticos y aparición de resistencia", en la Reunión de la Sociedad de Microbiología Clínica-Enfermedades Infecciosas, Vitoria - Mayo 1985).

III.2. FENOMENOS ADVERSOS (TOXICIDAD, ALERGIA)

En este apartado nos referiremos por primera vez al término de **farmacovigilancia** en su sentido estricto. El informe técnico de la O.M.S. nº 425 (90-91) establece textualmente la siguiente definición: "Se entiende por **vigilancia farmacológica** la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos que se despachan con o sin receta. La información sobre las reacciones adversas puede obtenerse por notificación voluntaria de los médicos en ejercicio privado u hospital, de centros previamente asignados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener sistemáticamente datos de diversas fuentes: hospitales, muestras representativas de la clase médica, etc."

En nuestro país, la legislación vigente emplea también el término de **farmacovigilancia** para referirse estrictamente al control de las reacciones adversas de los medicamentos (B.O.E. nº 287, del 30-XI-73)(92).

En los últimos cuarenta años se han obtenido y utilizado con multitud de indicaciones terapéuticas, como hemos visto en apartados anteriores, un número muy elevado de productos químicos con actividad farmacológica. Podríamos sintetizar este fenómeno afirmando que en las tres décadas que van desde 1940 a 1970 se han producido más avances en el terreno de la farmacoterapia que en todo el tiempo histórico precedente (93).

Sin embargo, la tendencia general es a la disminución de la introducción de nuevos productos como ha ido sucediendo en varios países. En Estados Unidos, en la década de 1950 a 1960 se introdujeron 281 productos, mientras que entre 1960 y 1970 se introdujeron 81 nuevos fármacos. Lo mismo ha sucedido en nuestro país como ya hemos comentado en el capítulo II.4.1.

Esta introducción de nuevos productos a la comunidad, ha tenido una importante lista de consecuencias positivas y negativas que aún no han podido ser evaluadas.

Habría que tomar en consideración 3 factores fundamentales: los beneficios derivados de la administración, el riesgo y los costos.

En este apartado, nos dedicaremos al factor riesgo en el individuo que recibe antimicrobianos.

Cada producto farmacéutico nuevo pasa, previo a su comercialización, por una fase de ensayo clínico controlado, en el que se detectan reacciones adversas o beneficiosas como máximo en una relación de 1 por cada 100 pacientes.

En la fase de "postcomercialización" este mismo fármaco será utilizado por miles de personas por lo que la medición de reacciones adversas se hará en escalas de 1/1000 o incluso inferiores (1/100.000). La medición de reacciones adversas es muy difícil de determinar ya que a veces cuesta distinguir las manifestaciones de la enfermedad que padece el enfermo de los efectos indeseables del medicamento.

Para los propósitos de los programas de la O.M.S., una reacción adversa es "aquella reacción nociva e indeseada que se presenta después de la administración de un fármaco a dosis utilizadas normalmente en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o bien para la modificación de cualquier función fisiológica" (94).

Existe un programa internacional de notificación voluntaria (94) de reacciones adversas a medicamentos. Está organizado, conducido y centralizado por la O.M.S. (FIGURA 10). Funciona desde el año 1970. En la actualidad participan oficialmente en el programa 24 países (TABLA LVI). Se ha conseguido reunir un registro de más de 250.000 notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

La División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma

de Barcelona, ha sido nombrada Centro Nacional en agosto de 1983. Esta forma parte oficialmente del Programa Internacional de la O.M.S. (95). Cada trimestre la información que se recoge de este programa, se codifica y se envía al Centro Internacional de la O.M.S. en Uppsala. También desde esta División se notifica directamente a los laboratorios farmacéuticos las reacciones adversas notificadas de sus productos.

TABLA LVI. PAISES QUE PARTICIPAN EN EL PROGRAMA INTERNACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA O.M.S.

Australia	Finlandia	Nueva Zelanda
Bélgica	Francia	Países Bajos
Bulgaria	Indonesia	Polonia
Canadá	Irlanda	Reino Unido
Checoslovaquia	Israel	Rep Fed Alemania
Dinamarca	Italia	Rumania
Estados Unidos	Japón	Suecia
España	Noruega	Yugoslavia

Gracias a la metodología introducida recientemente por el Drug Utilization Research Group de la Oficina Regional Europea de la Organización Mundial de la Salud (4-9, 96, 99, 100), se pueden calcular la cantidad de individuos que reciben antibióticos en un día, cifra necesaria para evaluar los efectos adversos de los mismos.

En el primer año de funcionamiento (1983-1984) del programa de notificaciones voluntarias, se recibieron 541 notificaciones. La Tasa de notificación por 100.000 habitantes/año, de 9.3, obtenida en Cataluña, región donde está enmarcado el Centro Nacional (95, 101, 102), sitúa a España en el 8º lugar entre los países que participan en el programa Internacional de la O.M.S.

En un estudio de 532 casos de intoxicaciones agudas y reacciones alérgicas realizado en 1982 por Palop-Baixauli et. al,

(103), de pacientes que recibieron asistencia en el Servicio de Urgencias médicas del Hospital Clínico Universitario de Valencia, encontraron que 210 de los 17.210 pacientes que fueron asistidos ese año, padecían una reacción alérgica medicamentosa es decir el 1.22 % del total de los enfermos que consultaron a ese Servicio. Ingresaron sólo el 0.56 % de los que acudieron por alergia medicamentosa. Se trataba fundamentalmente de pacientes entre 20 y 30 años y con más frecuencia del sexo femenino.

Lamentablemente no se especifica cuántos de estos casos se referían a fenómenos adversos de tipo alérgicos, causados por antibióticos.

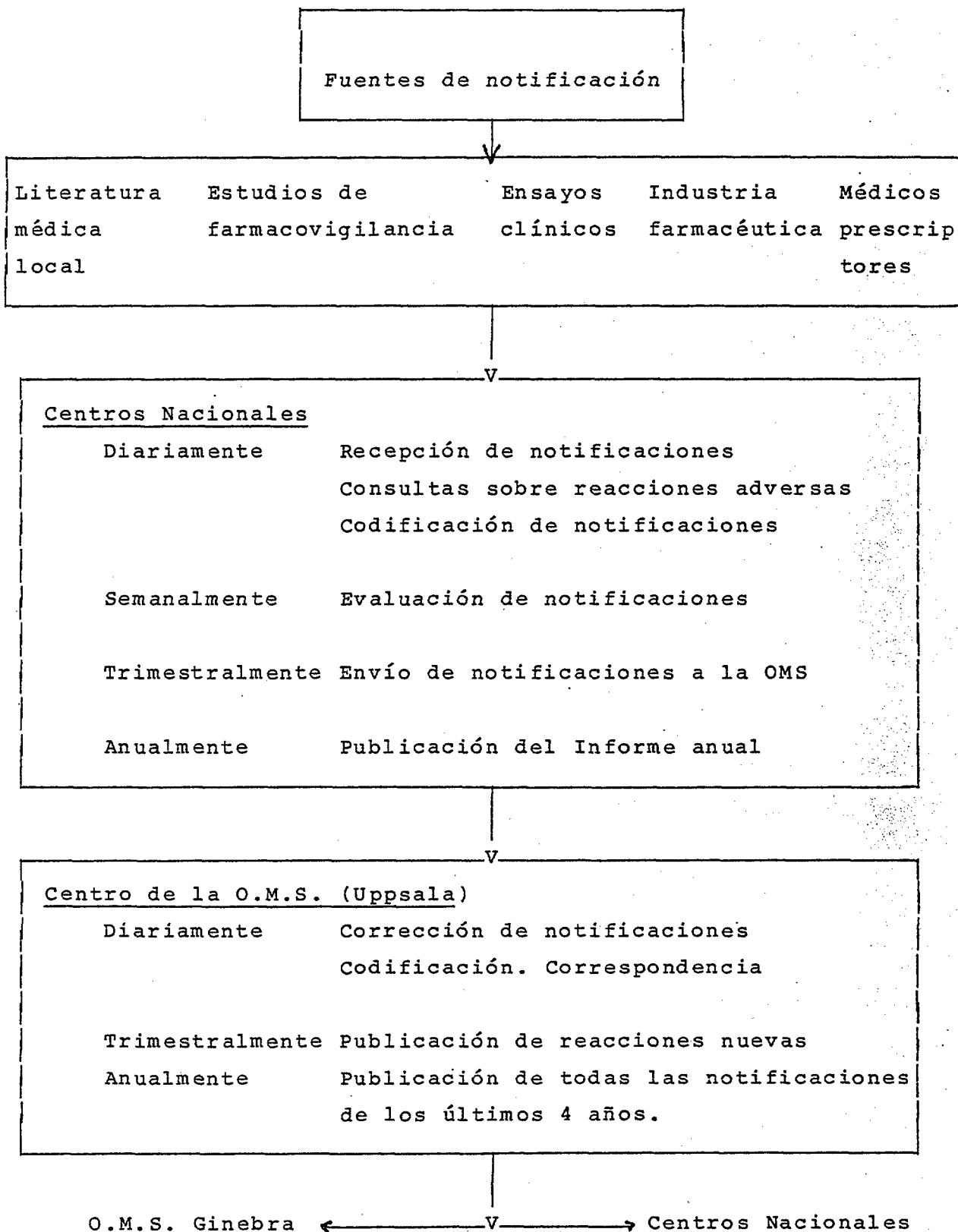
J. Gómez et al.(104), también hacen mención a los efectos indeseables a consecuencia de la administración de antibióticos en 11 de 393 pacientes que recibieron antibióticos. De ellos, 5 casos fueron por intolerancia al cotrimoxazol, otros 5 sufrieron erupción cutánea tras la administración de penicilina, y un caso se debió a un rash cutáneo por lincomicina.

TABLA LVII. TASAS INTERNACIONALES DE NOTIFICACION DE EFECTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS.

Dinamarca	38.2	por 100.000 hab/año (1982).
Reino Unido	19.3	"
Suecia	19	"
Australia	18.8	"
Noruega	17.8	"
Canadá	15.1	"
Finlandia	13.0	"
España (Cataluña)	9.3	"
Holanda	6.6	"
Estados Unidos	3.1	" (95)

Estas cifras dependen del consumo de antibióticos, de la disposición de notificar del médico prescriptor y de la calidad de las notificaciones.

FIGURA 10. DIAGRAMA DE FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA INTERNACIONAL DE NOTIFICACION VOLUNTARIA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS COORDINADA POR LA O.M.S. (95).



Las reacciones adversas a antibióticos son bien conocidas y se extienden desde el éxitus por shock anafiláctico a la penicilina (105 - 110) o la anemia aplásica producida por el cloranfenicol (111, 112), hasta la oto-nefrototoxicidad de los aminoglucósidos, o la diarrea o rash tan frecuentes en tratamientos con aminopenicilinas (113 - 115).

Según E. Mandell et al. (111), el 5 % de los pacientes hospitalizados que reciben antibióticos sufrirán una reacción adversa. El 20 % de los pacientes bajo atención médica han sufrido alguna vez una reacción adversa como consecuencia de la terapéutica de algún antimicrobiano (4, 174).

Welch et al. (118) en 1957, realizan un estudio sobre reacciones adversas y destacan, luego de estudiar 800 hospitales y las consultas de 1.600 médicos (la tercera parte de las camas hospitalarias de los Estados Unidos estaban representadas en la muestra), que la penicilina fue la causa más importante (84 %) de reacciones severas a los antibióticos. El shock anafiláctico fue la reacción más severa, con una mortalidad del 9%, y que la mayoría de las reacciones adversas se debieron a la administración parenteral IM de antimicrobianos.

El problema de las reacciones adversas ha sido a veces falsamente exagerado por la industria farmacéutica para promocionar nuevas moléculas, con frecuencia más caras que aquéllas a las que habrán de sustituir.

De hecho, la idea de que un fármaco "le hará bien y probablemente el daño será ínfimo" de aquellos prescriptores no médicos y el miedo de los médicos a los efectos secundarios que podrían sugerir una "mala práctica" ha podido llevar al abuso de drogas caras como las cefalosporinas. La administración de beta-lactaminas suele estar exenta de serios efectos adversos a diferencia de los que puedan producir los aminoglucósidos, pero incluso en este último caso, se ha producido con frecuencia una sobrestimación de estos efectos, lo que ha hecho sustituir algunos antibióticos, como la gentamicina, por otros aminoglucósidos más caros incluso en pacientes con una función renal normal.

Siguiendo con E. Mandell et al. (111), los efectos adversos alérgicos de la penicilina se dan entre el 0.004 y 0.4 % de los pacientes tratados, y los efectos adversos gastrointestinales entre el 2 y el 5 % de los pacientes. A altas dosis al igual que las cefalosporinas pueden ocasionar la encefalopatía por β -lactámicos (119). Otros autores (115) estiman la frecuencia de anafilaxia inducida por penicilina entre 0.4-1.3/1.000 pacientes tratados. La muerte por esta causa es del 1/100.000 cursos de tratamiento.

La hipersensibilidad a las cefalosporinas es parecida a la de la penicilina. Existen reacciones cruzadas con pacientes alérgicos a penicilinas en un 20 % de los casos por estudios inmunológicos, aunque clínicamente sólo se observan en un 5-10 % (111, 120). S. Calderwood et al. (115), comentan que en pacientes con historia previa de alergia a la penicilina tienen 4 veces más posibilidades de reaccionar a las cefalosporinas, por lo que deben evitarse si existen antecedentes de hipersensibilidad.

La ototoxicidad a los aminoglucósidos es infrecuente (0.5-5%) (111), aunque según Moore (121), en un estudio prospectivo encontraron hasta un 22.3 % de ototoxicidad definida como disminución de la agudeza auditiva. Según estos investigadores la severidad tóxica está en función de la dosis total y los factores de riesgo más importantes para el paciente son la bacteriemia y la fiebre. Parece ser que los niveles, el tipo de aminoglucósidos, el uso de furosemida, diabetes, edad, sexo, función renal, hematocrito y shock no agregarían mucho más a los riesgos de padecer ototoxicidad (121).

La ototoxicidad debe evitarse a toda costa, pues a diferencia de la nefrotoxicidad, su carácter es generalmente irreversible, y puede aparecer incluso varios meses luego de suspenderse la droga. Además es acumulativa en tratamientos repetidos. Assad et al. (122) invitan, en la necesidad de un mejor estudio de los efectos de ototoxicidad en niños y/o recién nacidos por determinación de aminoglucósidos en el suero y de la función renal, ya que su uso en este

período no es infrecuente y los hallazgos de hipoacusia y sordera son tardíos.

La nefrotoxicidad puede aparecer entre el 5-25 % de los enfermos tratados. Debe medirse controlando las elevaciones de la creatinina sérica (123, 124).

Las tetraciclinas producen más bien efectos tóxicos que alérgicos. La fotosensibilización es un efecto fundamentalmente tóxico (125); otros efectos son decoloración dental, decalcificación o hepatitis tóxica. Una consecuencia negativa del uso de las tetraciclinas fué la aparición de superinfecciones, cada vez menos frecuentes al aumentar la resistencia de los microorganismos a este antibiótico (126).

Respecto al cloranfenicol, la probabilidad de producir una anemia aplásica es de un caso entre 24.000 y 40.000 tratamientos (frecuencia 13 veces superior a la de otras causas de anemia aplásica en la población general). Esta complicación dosis independiente e idiosincrásica, puede aparecer incluso varias semanas después de completar el tratamiento (111, 126).

El síndrome caracterizado por: distensión abdominal, vómitos, cianosis, letargia, shock y muerte descrita en neonatos que reciben cloranfenicol ("síndrome gris") es debido a la acumulación de cantidades tóxicas de cloranfenicol no metabolizadas, mayores de 100 µg/ml. Debe existir en este período un control cuidadoso de los niveles hemáticos que se recomiendan en adultos y niños mayores de 2 años, con o sin malfunción hepática, en los que se ha descrito una supresión medular dosis dependiente cuando los niveles de cloranfenicol superan los 25 µg/ml.

La rifampicina produce rash en el 5 % de los tratados, efectos adversos gastrointestinales en 1-2 %, elevación de enzimas hepáticas en un 14 % y hepatitis en el 1 % (127).

La clindamicina es capaz de producir diarrea inespecífica en el 20 % de los enfermos tratados, y entre el 0.01 y el 10 %, según los autores, colitis pseudomembranosa (128).

En tratamientos con vancomicina, se produce rash en el 4-5 %, según E. Mandell (111) y de hasta el 35 % como describen Odio et al.(129) al administrarla en profilaxis de shunt en el Sistema Nervioso Central. Otros de sus efectos contraproducentes son: fiebre, flebitis, "cuello rojo", y nefrotoxicidad, aunque con mucho el más importante es la neurotoxicidad con pérdida de la audición (130), que sucede con niveles séricos superiores a 80 µg/ml, raramente con niveles menores de 30 µg/ml.

En general el rash idiopático, la urticaria y la fiebre se dan entre un 4 y un 8 % de los pacientes tratados con antibióticos y los síntomas gastrointestinales idiopáticos se ven en el 1-2 % de los enfermos tratados.

IV

VIGILANCIA CONTROL Y CORRECCION DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

- IV.1. PROGRAMAS DE VIGILANCIA DE CONSUMO Y UTILIZACION.
- IV.2. AUDITORIA DE ANTIBIOTICOS.
- IV.3. AUDITORIA DEL HOSPITAL "RAMON Y CAJAL"(CERYC).
- IV.4. COMPARACION CON OTROS CENTROS NACIONALES.
- IV.5. MEDIDAS PARA LA CORRECCION DEL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS.
POLITICA DE ANTIBIOTICOS A NIVEL HOSPITALARIO Y EXTRA-
HOSPITALARIO.
- IV.6. PROFILAXIS.
- IV.7. POLITICA DE ANTIBIOTICOS EN GANADERIA.
- IV.8. PAPEL EN LA CORRECCION DE ANTIBIOTICOS POR ENFERMEDADES
INFECCIOSAS.

IV. VIGILANCIA CONTROL Y CORRECCION DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS.

Para llegar a un programa de vigilancia y corrección, debe existir una información adecuada del consumo por subgrupos terapéuticos, así como, los datos del consumo en números absolutos. Será necesario crear un grupo evaluador familiarizado con una metodología de trabajo que sea ajustable a las condiciones del sector sometido a vigilancia y corrección. Por último, se debería contar con una nutrida fuente de referencias bibliográficas.

El objetivo del estudio referido en el presente capítulo, está orientado fundamentalmente a evaluar la prescripción antibiótica en relación con el diagnóstico clínico, a través del estudio de la historia clínica del paciente.

Los estudios previos (CAPITULOS I y II) sobre utilización de antibióticos se realizaron en un sentido de utilización presuntiva, es decir, suponiendo que estos fueron indicados para obtener los beneficios correspondientes a su actividad antimicrobiana y que han sido utilizados a estos efectos.

Nuestro estudio se centra en un área de la Salud Pública, en un Hospital General. Se llevó a cabo de acuerdo con un programa previo y con una metodología que permitiera el seguimiento para posteriores acciones correctoras. Es en realidad, un programa adaptado a una evaluación estrictamente clínica, que permite valorar la calidad en la utilización de los antibióticos en el tratamiento de cada paciente en concreto.

Para definir la calidad, nos hemos basado en criterios, estándares y normas, que deben alcanzarse para asegurar un tratamiento adecuado al enfermo.

IV.1. PROGRAMAS DE VIGILANCIA DE CONSUMO Y UTILIZACION.

El primer estudio sobre utilización de medicamentos de carácter internacional fue realizado por Engel y Siderius quienes visitaron seis países europeos en 1966-67 bajo el patrocinio de la O.M.S.. Sus resultados llevaron a la O.M.S. a patrocinar un Simposium sobre Consumo de Medicamentos en Oslo en 1969, en el que se formó el Drug Research Utilization Group (DRUG) en el que actualmente participan 14 países.

Desde entonces, luego de la publicación de múltiples aportaciones en el campo de la antibioterapia, se va tendiendo a la realización de estudios sobre una misma base de medida internacional. Las posibilidades de comparación se van volviendo una realidad y sin duda todo este esfuerzo contribuirá a un uso más eficaz y a una mejor distribución de los recursos financieros que se invierten en antibióticos.

IV.2. AUDITORIA. (Introducción)

Auditoría Prospectiva (131 - 137).

Los programas prospectivos son aquellos en que los medicamentos que se pretenden prescribir son evaluados frente a la historia clínica del paciente antes de prescribirlos o dispensarlos. El método concurrente es aquel en el que la evaluación se realiza mientras el paciente está siendo tratado. Ambos, juntos o por separado, son los sistemas ideales pero de alto costo por lo que pocas veces pueden ser aplicados. Se logra con ellos un contacto estrecho con el facultativo responsable del enfermo permitiendo un intercambio, y simultáneamente puede realizarse una actividad educativa. Los datos que se recojan de la historia clínica se resumirán a aquellos vinculados al manejo del enfermo hasta ese momento. La muestra es generalmente menor y el tiempo limitado.

Auditoría Retrospectiva (31, 131, 138, 139).

El tema que aquí tratamos, es un estudio preliminar basado en una auditoría retrospectiva sobre la utilización de antibióticos en los pacientes que ingresaron en el año 1982 en este Centro.

Estos resultados nos permitirán primeramente evaluar la Política de Antibióticos aplicada en 1978 (5 años antes), y de alguna forma medir el distanciamiento que se ha producido entre el perfil terapéutico actual y las guías terapéuticas convencionales aceptadas como correctas. Por otro lado, nos servirán como punto de partida para los estudios prospectivos que se consideren convenientes "a posteriori".

Por lo tanto, antes de comenzar el estudio, se eligió un método retrospectivo de estudio de la historia clínica, se adaptaron los patrones generalmente aceptados del uso de antibióticos, y se estableció un programa de recolección de datos basado en un protocolo, ordenando posteriormente estos datos en un proceso de mecanización.

IV.3. AUDITORIA DEL CENTRO ESPECIAL "RAMON Y CAJAL".

3.1. CARACTERISTICAS DEL MEDIO HOSPITALARIO ANALIZADO.

El Centro Especial Ramón y Cajal, corresponde a la Seguridad Social. Es un Hospital General Nacional, superespecializado, de estancia media (15.9 días), que carece de obstetricia. Posee también algunas camas distribuidas entre distintos servicios, que están destinadas a tratamientos quimioterápicos antineoplásicos y otras a rehabilitación ortopédica e infecciones por causa traumatológica, cuya estancia media excede la habitual. El consumo de antimicrobianos, para este Centro en el año 1983, fue de 426.645 gramos y el gasto en ese año de consumo en antimicrobianos fue de 100.686.719 de pesetas (TABLA LVIII).

3.2. CAPACIDAD Y CALIDAD ASISTENCIAL.

De acuerdo con el Guide Book of the American Hospital Association, que divide los hospitales según su número de camas en tres grupos: menor de 150 camas, 150-300 camas, y mayor de 300 camas, nos referiremos a un Hospital de 1.338 camas (1982). Cubre un área asistencial con una población ligeramente mayor de 500.000 habitantes. Existe además una constante migración de enfermos enviados desde otras provincias para el estudio y resolución de patología que requiere alta especialización. Carece de asistencia privada o de camas concertadas con otras instituciones.

3.3. INCIDENCIA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

La morbilidad infecciosa viene siendo cuantificada por el Servicio de Medicina Preventiva en su Programa de Vigilancia continuada. El índice de infección nosocomial se encuentra entre 8-10 %, y el índice de enfermos con infección que ingresan al Centro se sitúa entre un 15-18 %. Estas cifras se encuentran dentro de los publicados por otros autores (33, 132).

Probablemente dado que se trata de un Centro con más camas quirúrgicas que médicas, con UVIs quirúrgicas, con camas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, policlínica de Enfermedades de Transmisión Sexual, Policlínica de heroínómanos y que por el mismo

TABLA LVIII. HOSPITAL RAMON Y CAJAL.

CONSUMO EN GRAMOS DE ANTIBIOTICOS.			1982-1983 GASTO
PENICILINAS NATURALES..	47.505	..	2.856.538
AMPICILINA	45.934		
AMOXYCILINA	123.075	..	13.064.137
CARBENICILINA	6.975		
TICARCILINA	8.150		
CLOXACILINA	6.883		
AZLOCILINA	291		
CEFALOTINA	9.127		
CEFALORIDINA	-		
MOXALACTAM	435		
CEFALEXINA	19.950		50.738.073
CEFAZOLINA	88.028		
CEFAMANDOL	1.781		
CEFOXITINA	10.927		
CEFOTAXIMA	9.532		
AMIKACINA	868		
ESTREPTOMICINA	1.065		
GENTAMICINA.....	1.297	..	1.931.369
KANAMICINA	-		
TOBRAMICINA	4.971	..	12.191.748
TETRACICLINA	531		
ERITROMICINA.....	9.189	..	1.285.724
CLORANFENICOL	2.657		
RIFAMICINA	2.542		
FOSFOMICINA	9.654		
CLINDAMICINA	5.075	..	2.277.415
METRONIDAZOL.....	6.673	..	8.965.279
OTROS	3.530		
TOTAL	426.645 g		100.686.719 pts.

hecho de ser un hospital superespecializado suelen venir pacientes complicados desde otros centros, la morbilidad infecciosa adquirida y nosocomial se acerca y supera ligeramente el máximo de los porcentajes publicados en los estudios de prevalencia (31, 33, 140).

El gasto en antimicrobianos respecto al total del gasto de farmacia, es ligeramente superior a la media internacional (141, 142). Supera el 25 % de los gastos totales de Farmacia.

3.4. INDICE DE OCUPACION. CAMAS.

El índice de ocupación, o aprovechamiento, del Hospital en el año 1982 fue de 86.49 %.

$$\text{Indice de ocupación} = \frac{\text{Nº de estancias al Alta} \times 100}{\text{Nº de camas} \times \text{nº de días al mes}}$$

Camas (en 1982): 1.338

Camas Médicas: 597.

Distribuidas Camas Quirúrgicas: 729.

Camas de Observación: 12.

Camas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas: 15
(2,5 % del total de camas médicas)..

Ingresos (en 1982): 23.043.

Ingresos Médicos: 9.424.

Ingresos Quirúrgicos: 11.736.

Ingresos en Observación: 1.183.

Estancias al alta 422.399.

Estancias al 100 %: 488.370.

Media de estancias al día: 1.200, al mes 34.445.

3.5. DISTRIBUCION POR SERVICIOS.

El total de camas está distribuido en 33 Servicios de los cuales 20 corresponden a Servicios Médicos y 13 a Servicios Quirúrgicos. Dos situaciones exigen una clarificación: primero la Unidad Médico-Quirúrgica Cardíaca Infantil que consta de una UVI cardiovascular, quirófanos, reanimación y camas médicas, fue

agrupada al igual que el Servicio de Planificación entre los Servicios Quirúrgicos (SQ). En segundo lugar, Observación. Se trata de un área asistencial anónima, a cargo del Cuerpo de Médicos de Guardia que a efectos generales ha sido incluido por partes iguales en ambos sectores de Servicios Médicos (SM) y Servicios Quirúrgicos (SQ).

3.6. SERVICIOS REPRESENTADOS.

Médicos.

- 01.- Alergia.
- 02.- Cardiología de Adultos.
- 03.- Dermatología.
- 04.- Endocrinología.
- 05.- Infecciosas.
- 06.- Gastroenterología.
- 07.- Ginecología.
- 08.- Medicina Interna.
- 09.- Nefrología.
- 10.- Neumología.
- 11.- Neurología.
- 12.- Pediatría.
- 13.- Psiquiatría.
- 14.- Rehabilitación.
- 15.- Reumatología.
- 16.- Síndrome Tóxico.
- 17.- Unidad Coronaria.
- 18.- UVI Médica.
- 19.- Radioterapia.
- 20.- Hematología.

Quirúrgicos.

- 01.- Unidad MQ Card Infantil.
- 02.- Cirugía General.
- 03.- Cirugía Maxilo-Facial.
- 04.- Cirugía Plástica.
- 05.- Cirugía Vasculat.
- 06.- Cirugía Pulmonar.
- 07.- Urología Infantil.
- 08.- Neurocirugía.
- 09.- Neurocirugía.
- 10.- Oftalmología.
- 11.- Otorrinolaringología.
- 12.- Traumatología.
- 13.- Urología.

3.7. METODOLOGIA DE OBTENCION Y ORDENACION DE DATOS.

SELECCION DE LA MUESTRA:

Del nº total de ingresos en el año 1982, se eligieron una serie de números de historias de acuerdo a una proporción entre el número de ingresos en cada servicio respecto al número total de ingresos en ese año.

Se excluyeron los servicios sin camas como Dietética, Medicina Nuclear, Radiología, Laboratorio, etc. Los números de Historia correspondientes a cada Servicio, se eligieron de forma aleatoria. Fueron obtenidos de un ordenador por una función Random capaz de generar números entre 0 y 1, que estadísticamente responden a una distribución normal gaussiana. Luego fueron incorporados dentro del intervalo de 1 a "n" siendo "n", el número de casos dados en un Servicio. Esto fue realizado tantas veces como casos se han visto en esa muestra, no dando lugar cuando así sucediese a repeticiones de números.

RECOLECCION DE DATOS.

De 1.250 historias solicitadas a Archivo Central, se obtuvieron más de 520 historias que quedaron en 500, luego de deshechar varias de ellas por falta de datos, altas voluntarias, datos incompletos, etc. Cada historia fue revisada varias veces, ya que los datos en una gran proporción no fueron encontrados ni en el evolutivo ni en el informe de alta, debiendo así buscarles las indicaciones de tratamiento, los comentarios de Enfermería y la información adicional presente en las solicitudes a Servicios Centrales.

MECANIZACION.

Los datos se recogieron de acuerdo a un protocolo (FIGURA 11), e introducidos en un ordenador fueron codificados y sometidos a análisis computarizado. Los resultados se extrajeron de forma mecanizada del computador.

FIGURA 11. UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
CENTRO ESPECIAL RAMON Y CAJAL

AUDITORIA DE ANTIMICROBIANOS: PROTOCOLO.

APELLIDOS.....
NOMBRE..... Nº Hª..... SEXO.....
SERVICIO.....CONTROL.....CAMA.....FECHA INGRESO/..../..

ENFERMEDAD DE BASE. McCabe I II III
.....
.....

DIAGNOSTICO.....
.....

HA RECIBIDO ANTIMICROBIANOS DURANTE SU INGRESO? SI NO.

LA INDICACION FUE:

LA INDICACION FUE:	PROFILACTICA		TERAPEUTICA	
	SI	NO	SI	NO
CORRECTA	SI	NO	SI	NO
EXISTE DOCUMENTACION MICROBIOLOGICA			SI	NO
FARMACOS ADECUADOS	SI	NO	SI	NO
DOSIFICACION ADECUADA	SI	NO	SI	NO
DURACION CORRECTA	SI	NO	SI	NO
USO DE ANTIMICROBIANOS FUE CORRECTO?*	SI	NO	SI	NO

*Solo se contestará que SI, si al menos la respuesta es 4 veces que SI por cada columna, de tratamiento o de profilaxis.

ESPECIFICAR:

ANTIMICROBIANOS RECIBIDOS
.....
INDICACION DE LOS MISMOS
DOCUMENTACION MICROBIOLOGICA.....
.....
OTROS DATOS DE INTERES.....
.....

Los criterios aceptados para un uso correcto se recogen en hoja aparte.)

PROTOCOLO (FIGURA 11).

El protocolo fue cumplimentado cuidadosamente, no descuidando el reseñar los datos del Servicio, control y cama correspondientes a cada enfermo ya que, siguiendo el interés crítico de una auditoría con fines educacionales como es nuestro caso, nos permitirá "a posteriori" entrar en contacto con los médicos responsables. Los criterios de severidad de la Enfermedad de Base según McCabe (65), al comienzo del protocolo, nos permiten conocer la gravedad de la patología asociada de los enfermos que ingresan en nuestro Hospital.

Las 3 categorías de Enfermedad de Base pueden resumirse así:

Tipo I que corresponde a las enfermedades de base fatales (supervivencia menor de 2 meses).

Tipo II a aquellas últimamente fatales (supervivencia menor de 5 años).

Tipo III las no fatales.

Siguiendo con el protocolo (FIGURA 11) el cuadro que le sigue consta de dos columnas en las que se distinguen los criterios evaluados en las Indicaciones Médicas y Quirúrgicas. Estos criterios son 5:

- 1.- INDICACION
- 2.- DOCUMENTACION MICROBIOLOGICA
- 3.- TIPO DE ANTIMICROBIANO
- 4.- DOSIS
- 5.- DURACION

Al pie del cuadro se describen y se especifican las dosis y días de duración de tratamiento, las solicitudes al laboratorio y sus resultados microbiológicos con las sensibilidades de los

microorganismos comprometidos. Por último en "Otros Datos de Interés" hemos comentado las dificultades en la recolección de los datos, la causa de interrupción de tratamientos, los casos de Interconsultas a Enfermedades Infecciosas, errores en la interpretación de los resultados del laboratorio, la ausencia de datos o de volantes del Laboratorio de Microbiología que confirmen la sospecha diagnóstica aunque luego conste un diagnóstico microbiológico en el Informe de Alta.

El protocolo ha sido diseñado recogiendo experiencias previas (9, 65, 104, 141, 143 - 163).

Por último, se contesta al USO GLOBAL del antimicrobianos como CORRECTO O INCORRECTO, según el análisis de criterios que se hayan seguido correctamente.

Fueron considerados todos los agentes antimicrobianos aceptados por la Farmacia hospitalaria en un registro oficial (164), excepto aquellos utilizados de forma tópica, los antimetozoos, antivíricos y antifúngicos. Sí, se contabilizaron los antituberculosos.

GRUPO DE TRABAJO.

Antes de proceder a la recolección de datos, se realizó una experiencia piloto, con varias historias procedentes de enfermos que habían recibido antimicrobianos. El grupo evaluador, pertenece a la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Microbiología. El material y método fue discutido y representa un "consensus", aunque el estudio fuera posteriormente realizado por un sólo integrante del equipo.

Los casos que ofrecieron dudas, fueron analizados y decididos conjuntamente con otros miembros del equipo.

3.8. METODOLOGIA DE ANALISIS Y VALORACION DE LOS DATOS.

Para valorar correctamente la indicación de el/los antimicrobiano(s), el estudio de cada caso se realizó en dos pasos:

Primero. Luego de revisar la historia clínica el evaluador hacía una propia valoración de la sospecha o prueba diagnóstica de infección o del síntoma o procedimiento (quirúrgico o no) que haya explicado la indicación de un antimicrobiano.

Segundo. Consistió en revisar los evolutivos y la información solicitada al laboratorio con los comentarios en los que se arriesgaba la probabilidad de un diagnóstico.

En la decisión final, el manejo de los antimicrobianos se valoró también teniendo presente las recomendaciones aceptadas como correctas hasta ese año basadas en la experiencia nacional e internacional (111, 123, 127, 128, 165 - 204), así como en nuestra experiencia ya que el manejo óptimo de los antimicrobianos es una tarea cambiante y en este momento, 2 años después (1982-1984), esas recomendaciones podrían incluso no ser las más idóneas.

En los Servicios Quirúrgicos en donde no se especifica ni por escrito ni por volantes una causa infecciosa, y ante la falta de pruebas y comentarios luego de revisar el historial del paciente, se concluía en que estos habían sido administrados de forma preventiva. Fue curioso encontrar las mismas incorrecciones en el uso de antimicrobianos en varios miembros del staff de un mismo Servicio como si se tratara de una misma escuela de formación. Se recogió la bibliografía referente a profilaxis quirúrgica más representativa respecto a indicaciones, hábitos, mal uso e importancia de la misma (114, 136, 140, 163, 167, 168, 205 - 223).

En los casos en que el enfermo hubiese recibido más de un curso de antimicrobianos, con fines distintos, se protocolizaba el primero de ellos.

La duración del tratamiento en varias oportunidades no se pudo precisar. La mayoría de estas dificultades correspondieron a historias clínicas procedentes de Servicios Quirúrgicos en las que la indicación era profiláctica y no se objetivaba la suspensión del tratamiento por el facultativo. Los antibióticos eran suspendidos por el A.T.S. en el momento del alta del enfermo.

3.9. INDICACION.

Los patrones de uso de antimicrobianos fueron analizados según su indicación de dos maneras:

1) como un CURSO TERAPEUTICO que consistía en el uso de 1 ó más antibióticos con propósitos terapéuticos, por ejemplo: el uso combinado de ampicilina y gentamicina en el tratamiento de un único episodio infectivo. No siempre existió un diagnóstico explícito y detallado de la infección, pero sí la información necesaria para realizar un diagnóstico fundado de sospecha.

2) la indicación de PROFILAXIS antimicrobiana se consideró cuando así se especificaba o cuando no existía ninguna razón evidente de infección para que su utilización fuera relacionada a un efecto terapéutico.

Los casos que no se acercaban a ninguna de las dos recomendaciones y en las que el propósito clínico era desconocido fueron rechazados.

3.10. PARTICIPACION DE LA UNIDAD.

La Unidad de Enfermedades Infecciosas en este Centro, integrada en el Servicio de Microbiología, nace junto con la inauguración del Centro Especial "Ramón y Cajal" en el año 1977. Desde entonces, ha ido progresivamente abarcando más actividades. En el año 1982, momento de recogida de la muestra, intervenía en tareas asistenciales: ingresos y urgencias con casi 20 camas, en policlínica, y como consultores de las demandas en Servicios Médicos y Quirúrgicos.

Participa desde sus comienzos en las Comisiones de Infecciones Hospitalarias y de Farmacia.

Su actividad atrajo a un cierto número de médicos en vías de especialización o especializados e interesados en las enfermedades infecciosas, en su diagnóstico, tratamiento y en la investigación experimental y clínica. Debido a ello, debió dedicar gran parte de sus esfuerzos en aspectos docentes y organizativos, enriqueciéndose de igual modo con los aportes clínico-asistenciales y teóricos de esta población.

La actividad de médico consultor se centra en indicar o recomendar la elección y utilización de los agentes antimicrobianos, e interpretar los resultados del Laboratorio. También se encarga de monitorizar el curso de la infección y responsabilizarse de las reacciones adversas, cambios de dosis y control de la duración en el uso de drogas. Debe estar atento a la aparición de infecciones nuevas, microorganismos nuevos y aparición de resistencias (60, 68, 224).

El uso de antibióticos restringidos como luego veremos, exige en algunas ocasiones que luego detallaremos una prescripción firmada por el microbiólogo o infectólogo en la que este consulta y valora previamente su indicación clínica y se valoran las pautas terapéuticas. Las recomendaciones del Infectólogo, no son seguidas obligadamente, sino que la decisión final corresponde al médico responsable del enfermo. No fueron consideradas, según nuestros datos en sólo un 20 % de los casos estudiados en los que intervino la Unidad.

Ha sido tradicional durante los últimos 15 años, el hecho de que los Servicios de Microbiología directamente a través de los microbiólogos participasen en las decisiones de utilización de los fármacos antibacterianos. Sin embargo, esto llevó a una situación de "consejo y prescripción realizado sobre el volante y no sobre el enfermo", por lo cual la creación de las Unidades de Infecciones constituidas por clínicos, dentro de los Servicios de Microbiología, supuso que este tipo de decisiones y consejos tendieran a ser realizados en contacto con el enfermo y por personal capaz de

valorar los resultados microbiológicos en el contexto general de cada situación clínica concreta. De este modo, los integrantes de las Unidades de Enfermedades Infecciosas han contribuído a la creación de unos hábitos de prescripción perfectamente adaptados a las necesidades clínicas reales, y, a través de su contacto con otros clínicos realizan una política educacional sobre el uso de antibióticos que creemos posee una gran trascendencia. No cabe duda, de que la presencia de estas Unidades de Enfermedades Infecciosas, contribuirá a racionalizar el uso de antimicrobianos más como producto del testimonio de una buena práctica que como expresión de la aplicación de métodos restrictivos inespecíficos

3.11. POLITICA DE ANTIBIOTICOS (33, 164, 225 - 238 a).

Desde 1978 rige en nuestro hospital una política de antimicrobianos (225). Esta se define como una "actitud tanto individual como colectiva, cuyo fin es la utilización adecuada y racional de los agentes antimicrobianos en cualquier entorno de aplicación de los mismos". Persigue los siguientes objetivos (230):

- 1- Uso terapéutico adecuado.
- 2- Empleo profiláctico adecuado.
- 3- Control para intentar impedir o retrasar la aparición de cepas resistentes que limiten el uso de ciertos productos.
- 4- Control del gasto.
- 5- Educación continuada de todas las personas involucradas en el uso de antibióticos.

Para abarcar estas tareas se crearon así 2 Comisiones:

- 1- Comisión de Infecciones Hospitalarias.
- 2- Comisión de Farmacia.

A los efectos de controlar la demanda de antibióticos, se estableció un mecanismo de peticiones anuales de agentes antimicrobianos, que se dividieron según su nivel de empleo y dispensación en:(FIGURA 12)- antimicrobianos de dispensación libre y antimicrobianos de dispensación restringida en base a su actividad

FIGURA 12.

SOLICITUD DE AGENTES ANTIMICROBIANOS DE DISPENSACION RESTRINGIDA

Dr. D. _____

Médico _____ del Servicio de _____

Solicita al Servicio de Farmacia, la dispensación del antimicrobiano _____

para su administración al paciente D. _____, ingresado en

el Servicio de _____, Cama _____, Control _____, diagnosticado de _____

_____ a la dosis de _____

Fecha _____

Fdo. Servicio solicitante.

Fdo. Servicio de Microbiología.

(Solo para antibióticos restringidos en categoría B)

toxicidad, efectos secundarios, resistencias y precio. Anualmente el Servicio de Farmacia elabora una Memoria (164) donde se especifican las adquisiciones, los suministros a plantas, consumos específicos, gastos, gestión de stocks, elaboraciones de su Servicio y realiza unas consideraciones generales para luego ser discutidos en la Comisión conjunta de Infecciones y Farmacia.

Para los Antimicrobianos de empleo restringido se establecen 2 categorías:

Categoría A: cuya dispensación exige que la petición al Servicio de Farmacia vaya acompañada de un modelo de solicitud firmado por el facultativo responsable de la petición.

Categoría B: cuya dispensación exige que la petición al Servicio de Farmacia vaya acompañada del modelo de solicitud firmado por el facultativo responsable de la petición y un miembro del Servicio de Microbiología o de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Se establece a su vez un control por Farmacia de la información y promoción de agentes antimicrobianos por los Laboratorios farmacéuticos manufacturadores

Son 39 los antimicrobianos aceptados para su uso, exceptuando antifúngicos, antituberculosos, antiparasitarios y antivirales. Los antimicrobianos restringidos son actualmente 13 (1985).

3.12. ESTADISTICA.

Se utilizaron los procedimientos de CHI cuadrado (χ^2) (239) para comparar los porcentajes, pudiéndose obtener coeficientes de significación estadística. Estos estudios fueron realizados gracias a la colaboración del personal del Servicio de Informática y Estadística del Hospital.

IV.3. RESULTADOS: (33, 68, 166, 238, 240 - 248)

Se trata de un estudio que revisa los criterios médicos, en una muestra de una población para determinar el uso de Antimicrobianos. El material tomado para estudio ha sido la historia clínica de los pacientes ingresados en 1982, recogiendo de ellas los datos sobre el uso de antibióticos.

CALIDAD DE LA MUESTRA.

De los 1.250 números de historia solicitadas por un sistema aleatorio a Archivo Central se obtuvieron 500 historias protocolizables.

Siguiendo los criterios de McCabe (44, 249) acerca de la clasificación pronóstica de la Enfermedad de Base, de los 500 números de historia recibidos correspondieron a ellos:

CLASIFICACION DE ENFERMEDAD DE BASE SEGUN MCCABE:(TABLA LIX).
(distribución de la muestra).

TABLA	Tipo I	%	Tipo II	%	Tipo III	%	TOTAL
LIX	85	17	108	21.6	307	61.4	500

De Servicios Médicos se obtuvieron 210 historias frente a 9.424 ingresos médicos en ese año y 290 historias de Servicios Quirúrgicos frente a los 11.736 ingresos quirúrgicos en el mismo año. Estos datos representan una muestra del 2.2 % y del 2.4 % de ambos sectores respectivamente, respecto a la población ingresada en ese año sin contar los 1.183 ingresos en Observación.

El procedimiento estadístico no ha podido demostrar que la proporción de historias extraídas en los Servicios Quirúrgicos sea mayor que la extraída en los Servicios Médicos. Por tanto, la diferencia de porcentajes no es significativa (p mayor de 0.05). Si estos mismos datos los reflejáramos en las camas ocupadas en el

Hospital en un momento dado: camas médicas 600 y camas quirúrgicas 729, tendríamos una representatividad del 35 % y 40 % respectivamente de ambos grupos, diferencia que el procedimiento estadístico (p mayor 0.05), no ha podido demostrar que la proporción camas médicas/quirúrgicas en la muestra sea diferente de la proporción Médico/Quirúrgica en las camas totales del hospital (1.338). (χ^2 con corrección de Yates = 3.0044 para 1 grado de libertad).

PARTICIPACION DE LA UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN LA MUESTRA.

La participación de la Unidad de Enfermedades Infecciosas en la muestra fue de 7 ingresos y 4 interconsultas, resultando en un total de 11 intervenciones. Dos casos de interconsultas quirúrgicas no siguieron las recomendaciones del infectólogo por lo que la decisión final correspondió al médico prescriptor responsable de la cama.

En relación a los Servicios Médicos que recibieron antibióticos, la Unidad intervino en 9 casos de los 74 casos que recibieron antibióticos, por lo que su información abarco el 12 % de las decisiones de los Servicios Médicos. En la muestra global de 500 historias corresponde un 2.2 % de incidencia entre los enfermos que ingresan por distintas causas y aproximadamente a 60 camas de la 600 ocupadas por Servicios Médicos en un momento dado.

RECIBIERON ANTIMICROBIANOS.

Del total de 500, recibieron antibióticos 221 pacientes (44.2 %). De estos 221, 74 (33.4 %) correspondieron a Servicios Médicos (SM) y 147 a Servicios Quirúrgicos (SQ) (66.5 %), por lo que se suministran estadísticamente (p menor de 0.01), más antibióticos en los Servicios Quirúrgicos que en los Servicios Médicos respecto al total de historias en las que figura la utilización de antibióticos.

En una visión más global veríamos que de 210 pacientes ingresados en SM, 74 recibieron antibióticos (35.23 %) y 147 de los

290 recibieron antibióticos de los SQ (50.68%).

Simplificando podemos avizorar que 1 de cada 3 ingresos médicos, y 1 de cada 2 ingresos quirúrgicos recibirán antimicrobianos a su ingreso.

INDICACION TERAPEUTICA.

De los 221 que recibieron antimicrobianos, 117 (53 %), fueron por cumplir con los criterios de infección activa (fiebre, malestar general, afectación de uno o varios órganos). De estos 63 (54 %), correspondieron a los Servicios Médicos y 54 (46 %), a los Servicios Quirúrgicos. Si teníamos 210 historias correspondientes a Servicios Médicos, 63 suponen el 30 %, de donde 1 de cada 3 ingresos médicos recibirá antimicrobianos. Por lo mismo, de 117 que recibirán antimicrobianos con indicación terapéutica 54 (46 %) fueron de los Servicios Quirúrgicos, que respecto a la población estudiada (290), representan un 18 %. De ello entonces podríamos deducir que 2 de cada 10 enfermos quirúrgicos recibirán antimicrobianos terapéuticos en el curso de su estancia.

La proporción de antimicrobianos suministrada (54 % y 46 %) a los Servicios Médicos y Servicios Quirúrgicos respecto al total de antimicrobianos utilizados con indicación terapéutica no ha podido demostrarse que sea diferente o significativa. Sin embargo, al valorar las indicaciones terapéuticas sobre los que recibieron antimicrobianos en ambos sectores tenemos:

Servicios Médicos 63 de 74 = 85 %.

Servicios Quirúrgicos 54 de 147 = 36 %.

(p menor de 0.01)

Se deduce que en los Servicios Médicos se administran estadísticamente más AM que en los Servicios Quirúrgicos por indicación terapéutica respecto al total de AM suministrados a cada sector.

INDICACION PROFILACTICA.

Un total de 104 enfermos, recibieron antimicrobianos con indicación profiláctica (47 %). De ellos 11 (10.5 %) pacientes corresponden a Servicios Médicos y 93 (89.5 %) a Servicios Quirúrgicos. La diferencia de porcentajes es significativa (p menor de 0.01). Reciben estadísticamente muchos más antibióticos con indicación profiláctica en los Servicios Quirúrgicos que en los Médicos respecto al total de antibióticos indicados en profilaxis.

Si intentamos relacionar la profilaxis con los antibióticos indicados en general tenemos:

Servicios Médicos	11 de 74 (14.8 %),
Servicios Quirúrgicos	93 de 147 (63.2 %).

Existe una diferencia estadísticamente significativa para p menor de 0.01. Se administran estadísticamente más antibióticos con indicación profiláctica en los Servicios Quirúrgicos que en los Servicios Médicos respecto al total de antibióticos utilizados.

Respecto a la población general que ingresa, la profilaxis se indica en un 5.2 % de los ingresos médicos (de 210), y en el 32 % (de 290) de los ingresos quirúrgicos.

Uno de cada 50 ingresos médicos recibe antibióticos profilácticos y 1 de cada 3 ingresos quirúrgicos recibe antibióticos profilácticos.

Al comparar los que reciben antibióticos con indicación terapéutica en ambos sectores, médicos y quirúrgicos, tenemos una diferencia estadística altamente significativa (p menor de 0.001). Aparecen muchos menos que recibieron antimicrobianos con indicación profiláctica de los esperados por la proporción total en los Servicios Médicos y muchos más de los esperados en los Servicios Quirúrgicos. Por el contrario, los que recibieron antimicrobianos por indicación terapéutica en los Servicios Médicos son más de los esperados y menos en los Servicios Quirúrgicos.

FUE CORRECTA LA INDICACION?.

Fue correcta en 144 casos (65 %) correspondiendo a las indicaciones terapéuticas, 92 casos (78.6 %), y 50 casos (48 %) en indicaciones profilácticas. La diferencia de porcentajes es significativa (p menor de 0.05). Se han aplicado estadísticamente más antibióticos de forma correcta en terapéutica que del total que recibieron antibióticos.

RELACION DE INDICACIONES CORRECTAS EN TRATAMIENTO Y PROFILAXIS.

	CORRECTA	INCORRECTA	TOTAL
Indicacion terapéutica	92	25	117
Indicación profiláctica	50	54	104
(p menor de 0.001)			

La diferencia estadística es altamente significativa entre las indicaciones correctas en infección activa con respecto al total de antibióticos utilizados en la muestra.

DOCUMENTACION MICROBIOLOGICA.

Casi el 44 % (43.8 %), de los que recibieron antimicrobianos solicitaron algún tipo de información del Laboratorio de Microbiología. Más de la mitad entonces reciben tratamiento antibiótico sin valoración diagnóstica.

La confirmación diagnóstica de la sospecha clínica e indicación terapéutica fue de más del 70 % en los casos con infección que solicitaron información y de casi un 50 % del total que recibieron antibióticos por infección activa.

FARMACOS ADECUADOS.

De los 221 que recibieron antimicrobianos, en 178 casos (80.5 %), fueron adecuados considerados globalmente. En indicación tera-

En 87 casos de 104 (83.6 %) de los indicados profilácticamente fueron adecuados. No hay diferencias entre el número de elecciones de fármacos adecuados en la aplicación terapéutica versus profiláctica, o respecto al total de aplicaciones (p mayor de 0.05).

DOSIS ADECUADAS.

Del total, 221 pacientes, 177 (80.1 %), han recibido dosis adecuadas. Respecto a las indicaciones terapéuticas los antibióticos fueron utilizados a dosis correctas en 97 casos de 117 (82.9 %). En la profilaxis las dosis fueron adecuadas en 80 casos de 104 (76.9 %). No hay diferencias estadísticamente significativas (p mayor que 0.05), en el uso de dosis adecuadas en las aplicaciones terapéuticas o profilácticas, o respecto al total de aplicaciones.

DURACION DEL TRATAMIENTO.

	CORRECTO (%)	INCORRECTO	TOTAL
I. TERAPEUTICA	57 (48.7)	60	117
I. PROFILACTICA	29 (27.8)	75	104
EN GENERAL	86 (38.9)	135	221

Del total de prescripciones fueron correctas en duración 86 de 221 (38.9 %). Respecto a las prescripciones con interés terapéutico 57 de 117 (48.7 %) fueron correctas. En el uso de AM con interés profiláctico la duración fue correcta en 29 de 104 casos (27.8 %). Uno de cada 4 enfermos reciben tratamiento con una duración correcta y 1 de cada 3 reciben profilaxis en un período correcto.

La diferencia de porcentajes para p menor de 0.01 es significativa. Se administraron antimicrobianos con indicación profiláctica de forma correcta a muchos menos de los esperados por la proporción del total. En cambio, los antimicrobianos de uso terapéutico se administraron correctamente a muchos más de los esperados.

EL USO DE ANTIBIOTICOS, ¿FUE CORRECTO?

Globalmente, sin valorar la documentación microbiológica en 70 pacientes (31.7 %), los antibióticos se utilizaron correctamente. En los casos donde se indican por infección activa fueron CORRECTAMENTE utilizados 43 indicaciones de 117 (36.7 %) quienes cumplieron con los 4 criterios que constan en el protocolo exceptuando documentación microbiológica (FIGURA 11) para considerar la prescripción como correcta. Por el contrario, en profilaxis 29 de 104 (27.8 %) prescripciones cumplieron con los 4 criterios de profilaxis de forma correcta.

Al relacionar los porcentajes entre los que recibieron antibióticos en general correctamente entre las indicaciones terapéuticas y profilácticas encontramos una diferencia altamente significativa (p menor de 0.001).

TABLA LX. ANTIBIOTICOS MAS UTILIZADOS.

ANTIBIOTICOS	Nº	%
PEN NATURALES	22	7
PEN SEMISINTE	87	30
AMINOGLUCOSID	56	20
CEFALOSPORINA	77	26
SULFAMIDAS	18	6
METRONIDAZOL	14	5
VANCOMICINA	1	0.
OTROS	20	6
TOTAL	295	100

Según observamos en la TABLA LX, los fármacos vs. los porcentajes, las penicilinas naturales junto a las semisintéticas fueron los más indicados (37 % de las prescripciones). En segundo lugar las cefalosporinas (26 %) y luego aminoglucósidos (20 %), sulfamidas (6 %), metronidazol (5 %), sin alcanzar el resto porcentajes significativos. En 64 casos se prescribió más de un antimicrobiano lo que supone un 28,9 % de asociaciones. En los Servicios Médicos se asocian en un 41 % (48 casos), en cambio, en profilaxis las asociaciones se realizaron en un 17,3 % (17 casos). No hubo ningún caso de antibiótico de uso restringido Tipo B de los 7 existentes en ese momento (amikacina, cicloserina, etionamida, capreomicina, viomicina y colistina) en cierta forma refleja los efectos positivos de la política de antibióticos que comenzó a regir en el año 1979, con el interés de impedir al máximo los cambios en las resistencias bacterianas y hacer más racional el uso de antibióticos.

TABLA LXI. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL PROTOCOLO

	INDICACIONES					
	EN GENERAL 221 pacientes		TERAPEUTICA 117 pacientes		PROFILACTICA 104 pacientes	
INDICACION CORRECTA	142	64.2%	92	78.6%	50	48%
FARMACO ADECUADO	178	80.5%	91	77.7%	87	83.6%
DOSIS ADECUADA	177	80.1%	97	82.9%	80	76.9%
DURACION ADECUADA	86	38.9%	57	48.7%	29	27.8%
USO GLOBAL CORRECTO	70	31.7%	43	36.7%	27	25.9%

Según el trabajo publicado por D. Kennedy (9), la cifra media de utilización de antibióticos en 450 hospitales americanos, fue del 43 % de los pacientes ingresados, cifra que se acerca al 44.2 % obtenido en la muestra.

El estudio no se aleja de las cifras encontradas en referencias internacionales (152, 155, 166, 238, 240, 241, 242 - 250).

Nos solidarizamos con F. Moss et al. (105, 155) en la necesidad de reafirmar en los profesionales la necesidad de saber "diagnosticar antes de prescribir".

IV.4. COMPARACION CON OTROS CENTROS.

Siguiendo con los estudios sobre el comportamiento real de los prescriptores a la hora de indicar el antibiótico dentro del medio hospitalario, haremos mención al estudio realizado mediante una encuesta anónima (229) publicada en 1983 por la Revista de la Asociación de Farmacéuticos de Hospitales. Se ha interrogado a diversos Servicios de Farmacia sobre la forma de utilización de antibióticos en cada uno de esos hospitales. Esta encuesta anónima fue enviada a 60 Hospitales Generales en la que se interrogaba al Servicio de Farmacia sobre el tipo de restricción a que se sometían los antibióticos utilizados. Según su nivel de restricción los antibióticos eran clasificados en 4 categorías:

- 1.- Antibiótico de libre dispensación.
- 2.- Antibiótico de dispensación controlada.
- 3.- Petición especial con antibiograma.
- 4.- Fármaco ausente en el medio.

Los resultados fueron los siguientes:

El nº total de antibióticos disponibles oscilaba en 17 y 40, la mayoría se encontraba entre 26 y 33 preparados.

El nivel de restricción variaba entre un 25 % hasta un 100 %.

Entre los porcentajes hospitalarios de antibióticos de mayor restricción se encuentra a la cabeza amikacina, restringida en el 65 % de los hospitales seguida de cefoxitina, cefotaxima y azlocilina. Se destaca la fuerte restricción a la que están sometidas las cefalosporinas de 3ª generación. Se suele preferir el uso de cefotaxima al del moxalactam. El cloranfenicol suele encontrarse en categoría de petición libre en el 42 % de los hospitales.

La tendencia general parece ser la de restringir con mayor severidad los antibióticos de nueva introducción, por ejemplo la amikacina (restringida en el 84 % de los hospitales), y las cefalosporinas de tercera generación.

Según J. Gómez et al. de la C.S. Virgen de Arrixaca (104), el 32.9 % de los pacientes ingresados recibieron antibióticos, frente a el 44.2 % obtenido por nosotros. Las asociaciones de antibióticos fueron del 28.3 % (Ramón y Cajal 28.9 %). Los antibióticos más utilizados fueron penicilina G, cotrimoxazol, aminoglucósidos, lincomicina. Como ya vimos las aminopenicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos, por ese orden, fueron los más utilizados en nuestra muestra.

J. García San Miguel et al. (33), realizaron una encuesta de morbilidad y empleo de antibióticos en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. De los resultados se destaca: recibieron antibióticos el 32 % de los pacientes ingresados en algún momento de su estancia hospitalaria, el 30 % de los antibióticos fue utilizado con fines profilácticos, las aminopenicilinas, la asociación penicilinas más aminoglucósidos y las penicilinas fueron los antibióticos más utilizados.

Recientemente, hemos tenido ocasión de participar en la Conferencia pronunciada por el Dr. Emilio Bouza sobre "Auditorías de Antimicrobianos" en la Reunión de la Sociedad Española de Microbiología-Enfermedades Infecciosas (Vitoria, Mayo-85), en la que expuso el estudio de prevalencia de infección hospitalaria y consumo de antimicrobianos realizada por el "Grupo Cooperativo para el Estudio de la Infección", en un hospital sin tradición microbiológica o infectológica. El consumo de antimicrobianos, en una muestra del 26 % de los pacientes ingresados (623 de 2.376), fue del 32 %, correspondiendo a profilaxis el 33 % y el resto a tratamiento. El uso incorrecto en indicaciones terapéuticas fue del 55 % de los antimicrobianos prescritos (los porcentajes de incorrección fueron: 24 % indicación, 12 % fármaco, 6 % dosis y 35 % en duración). Con respecto a las indicaciones profilácticas el uso global incorrecto fue del 85 % (con porcentajes de incorrectos de: 25 % indicación, 23 % fármaco, 10 % dosis y 39 %). Los antibióticos más utilizados fueron aminopenicilinas - penicilinas, aminoglucósidos y cefalosporinas. Las asociaciones de antibióticos se dieron en el 18.8 % de las prescripciones.

IV.5. POLITICA DE ANTIBIOTICOS A NIVEL HOSPITALARIO.

INTRODUCCION.

El concepto de Política de Antibióticos, fue desarrollado a partir del final de los años 50 por Mary Barber (224) en "Infection in Hospitals", con objeto de luchar contra el creciente número de microorganismos resistentes a la penicilina, tetraciclina, aminoglucósidos y cloranfenicol que empezaba a hacerse patente en el medio hospitalario en aquella época. El aforismo de Ericksson "el patrón de resistencia bacteriana en un hospital es el negativo de su consumo en antibióticos", sirvió como fundamento científico de la Política de Antibióticos (33, 251).

Durante los años 60, la Política de Antibióticos fue estudiada en diferentes países, como un conjunto de normas generales para la utilización de antibióticos en hospitales. Estas normas eran fundamentalmente 4:

- | | |
|----------------|--------------------|
| 1) Restricción | 3) Diversificación |
| 2) Rotación | 4) Asociación |

1) La Política de Restricción tendía a limitar el número de antimicrobianos a autorizar en un hospital, e incluía por primera vez la situación de "antibióticos restringidos o reservados", que eran aquellos que no podían ser libremente dispensados a los facultativos por los Servicios de Farmacia del hospital a causa de algunas de las siguientes razones:

1.1. Evitación de aparición de resistencias bacterianas en antibióticos que pudieran constituir la última línea de defensa en el tratamiento de algunas infecciones. El paradigma de este grupo de antibióticos ha venido siendo la amikacina, que,

siendo activo sobre bacterias resistentes a otros aminoglucósidos se ha considerado en muchos hospitales como antibiótico de reserva.

1.2. Evitación de efectos indeseables.

Aquellos antibióticos que se consideraron con suficiente toxicidad para impedir una utilización importante de los mismos fueron también restringidos. Es el caso del cloranfenicol.

2) La Política de Rotación. Esta actitud tenía por fundamento la idea de que, si un antibiótico era utilizado en el hospital sólo por un tiempo limitado, no ejercería presión selectiva suficiente para desarrollar resistencias en las bacterias del hospital. Por lo tanto, debía ser sustituido periódicamente por otros con los que no presentase resistencia cruzada.

3) La Política de Diversificación es otra estrategia basada en el mismo principio anterior: si varios fármacos diferentes se utilizan en la misma zona del hospital, el desarrollo de resistencias a uno de ellos quedaría limitada por su sensibilidad a los demás.

4) La Política de Asociación intentaba prevenir por un método muy clásico inspirado en el tratamiento de la tuberculosis, la aparición de resistencias a un fármaco valioso mediante la asociación con otros antibióticos.

Estas reglas generales fueron pronto seguidas y complementadas a finales de los 60 por una normativa complementaria que se refería al buen uso de los antibióticos durante el tratamiento.

Normas como "no asociar un antibiótico bacteriostático y un bactericida", y "no se deben utilizar antibióticos sin antibiogramas", constituyeron un método rápido de racionalizar el uso de antibióticos en el medio hospitalario.

Progresivamente a lo largo de los años 70 el concepto de Política Hospitalaria de Antibióticos se fue profundizando en el sentido de este último punto el de "buena utilización". Esto llevó a la necesidad de un conocimiento más profundo y detallado de los antibióticos, que fue llevado a cabo en los aspectos de laboratorio por los Servicios de Microbiología que sirvieron durante muchos años como consultores en la antibioterapia en el hospital. Sin embargo, pronto se puso de manifiesto la necesidad de coordinar estos conocimientos con los estrictamente clínicos, y esta fue sin duda una de las razones de la aparición a finales de los 70 de las Unidades de Enfermedades Infecciosas, que desde el punto de vista de una nueva especialidad han contribuido a proponer y controlar los esquemas terapéuticos de antibioterapia en algunos hospitales.

Casi al mismo tiempo y particularmente a partir de la crisis económica del comienzo de los años 80, la "Política de Antibióticos" ha ido dirigida también a la reducción de los costes hospitalarios debido al consumo de antibióticos, una vez conocido que al menos el 25 % de los costes de Farmacia de un hospital se produce en antimicrobianos.

De esta forma los tres pilares históricos que justifican la Política de Antibióticos se mantienen en la actualidad y en ese sentido una buena Política de Antibióticos hospitalaria es la que asegura:

1.- Baja presión selectiva para el desarrollo de resistencias.

2.- Buen conocimiento de las indicaciones, posología, duración del tratamiento, control y efectos secundarios de los antibióticos.

3.- Cifras de consumo y gastos razonables, proporcionales a los beneficios obtenidos.

Para alcanzar el deseado nivel de eficacia de estos planteamientos, la Política de Antibióticos hospitalaria se ha visto forzada a valerse de una serie de medios que incluirán:

A) Control estadístico de las resistencias bacterianas a través de los datos del Servicio de Microbiología.

B) Sistemas de docencia y reciclaje continuado para todos los miembros del hospital en la antibioterapia como preferentemente a través de la labor de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

C) Implantación de sistemas de farmacovigilancia, incluyendo, estudios de consumo detallado por servicios, controles de prescripción y, de preferencia en relación con Unidades de Farmacología Clínica catálogos de efectos adversos observados.

=====

La situación que acabamos de exponer, que se ha originado y desarrollado sobretodo en el ámbito hospitalario, ha empezado también a producirse en el ámbito extrahospitalario. Lamentablemente, en este medio no existen datos fiables en el ámbito microbiológico o infectológico. Sin embargo, y de forma incoordinada no respondiendo más que a los esfuerzos individuales de Departamentos Universitarios, hospitalarios y en algunas ocasiones por iniciativa, no siempre objetiva de la Industria Farmacéutica, se han venido llevando a cabo cursos con una proyección a la enseñanza de la antibioterapia para la medicina extrahospitalaria. Es el elemento consumo/precio el que ha provocado en los últimos años un aumento del interés internacional por el uso extrahospitalario de antibióticos.

La Política de Antibióticos en esta área debe necesariamente depender de las autoridades regionales o nacionales que puedan ejercer una acción en distintos niveles que pasan desde el control de los registros farmacéuticos hasta la vigilancia de las prescripciones antibióticas realizadas por los distintos facultativos a través de un control centralizado del sistema de prescripción.

Comité de infecciones.

En 1958 la Comisión de Acreditación de Hospitales y la Asociación Americana de Hospitales recomendaron en Estados Unidos la creación de un comité de infecciones encargado de estudiar la epidemiología y profilaxis de la infección hospitalaria.

Su composición es variable pero en general está constituido por representantes de los diferentes Servicios del Hospital, en especial microbiología, medicina preventiva, enfermedades infecciosas, medicina, cirugía, urgencias, cuidados intensivos, pediatría, enfermería y administración.

Objetivos de la Comisión de Infecciones:

1.- establecer un sistema centralizado de notificación y registro de datos.

2.- un sistema de diagnóstico microbiológico de obtención de y transporte correcto de muestras y de sensibilidad a los antibióticos.

3.- un sistema de revisión y normativa en el empleo de antibióticos (Política de Antibióticos).

4.- una revisión continua de las técnicas de asepsia, antisepsia, desinfección y esterilización. El control de los posibles reservorios.

5.- un programa de educación sanitaria y de instrucción del personal.

IV.6. POLITICA DE ANTIBIOTICOS A NIVEL HOSPITALARIO. PROFILAXIS.

Con la introducción de los antibióticos después de la Segunda Guerra Mundial, se abría la esperanza de combatir las infecciones en los enfermos quirúrgicos o por lo menos disminuirlas en forma considerable. De esta manera, toda la atención en los éxitos quirúrgicos quedaría circunscrita al perfeccionamiento de la técnica y del instrumental quirúrgicos. Sin embargo, a pesar de estas ventajas inmediatas, el uso indiscriminado de antibióticos en el área quirúrgica se convirtió en un "arma de doble filo" en el medio hospitalario, fundamentalmente favoreciendo la aparición de microorganismos resistentes, de infecciones oportunistas y de altos costos para el presupuesto de farmacia (209).

A pesar de estas desventajas, debidas a la mala utilización de la profilaxis antibiótica, los estudios experimentales de Miles y Burke (1957 y 1961) demostraron que los beneficios de la profilaxis quirúrgica eran realmente importantes en la prevención de infecciones (140).

Del estudio realizado en nuestro Centro, sabemos que la mitad de los enfermos que ingresan reciben antibióticos que de ellos casi la mitad son por indicación profiláctica, que a su vez el 90 % corresponden a profilaxis quirúrgica y solamente el 10 % a profilaxis pautada por servicios médicos. De estas profilaxis, son solamente correctas en cuanto a su indicación, dosis, duración, y fármaco el 25.9 % con los cuatro caracteres. La indicación profiláctica fue correcta en un 30 % de los casos, el antibiótico y la dosis en general fueron acertados, y la duración fue correcta en el 27.8 % de los casos. Estos datos son semejantes a los comentados por J. García San Miguel et al. (33) y K. Crossly (252). De lo que se trata por un lado, es de reducir al máximo el inóculo, los gérmenes que puedan venir de las manos del cirujano, del material o

de un foco infeccioso del enfermo, por otro lado también importan las defensas del huésped y su enfermedad de base. El antibiótico va a jugar como 3er factor en el binomio contaminación-huésped en favor de este último.

Por supuesto, esto se logrará si la elección del antibiótico y su administración cumplen una serie de criterios: su espectro debe acercarse a los agentes que se espera que produzcan la infección (226), la vía de administración y su vida media, su distribución por los tejidos. La ausencia de efectos adversos y su costo se valorarán también en el momento de la elección.

En este apartado analizaremos los principios generales de la profilaxis antibiótica en cirugía y muy brevemente en medicina. La administración de antibióticos en pacientes con infecciones "in situ" previo a la intervención (apendicitis perforadas, fracturas abiertas infectadas, bacteriuria en adenomectomías), se considerarán pautas terapéuticas y no profilácticas, por lo que no comentaremos estos casos aunque en nuestra experiencia son varios los errores que se cometen ya que en no pocos casos se tratan con profilaxis.

(1) INDICACION DE LA PROFILAXIS QUIRURGICA.

Según el riesgo de infección las intervenciones quirúrgicas pueden clasificarse en limpias, limpias-contaminadas, contaminadas y sucias (210, 253, 254).

En los casos de cirugía limpia, o sea con escaso riesgo de infección, del 1-3 % (132, 253, 210), los riesgos de la profilaxis antibiótica serán superiores a sus eventuales beneficios (210, 223) excepto en cirugía cardíaca, prótesis de cadera, reconstrucción vascular, pacientes a los que se les coloca algún tipo de material protésico (204, 207, 210, 223, 255). Las complicaciones en estos casos, son infrecuentes, pero cuando así sucede los resultados y la calidad de vida posterior pueden verse considerablemente afectados (223, 256).

En los casos de cirugía limpia contaminada y contaminada la probabilidad de infectarse es mayor, desde un 10-50 % (210, 253) por lo que sería más razonable pensar en la utilidad de la profilaxis (207, 257), sin embargo, las consecuencias de la infección postquirúrgica serán menos graves. Tal es el caso de la cirugía gástrica, de vesícula, vías biliares y de colon. Los primeros trabajos de estudios prospectivos, randomizados a doble ciego, encontraron una reducción de infecciones post-colecistectomía de un 4-15 %, tras la administración de una cefalosporina preoperatoria (140). Otros, sin embargo, por estudios semejantes no han obtenido ventajas entre el grupo que recibió antibióticos del grupo que se le administró un placebo. En la categoría de intervención sucia, toda indicación de antibióticos debe considerarse como terapéutica (253).

Nos parece oportuno comentar también la indicación de profilaxis antibiótica en aquellos pacientes con sus mecanismos inmunitarios disminuidos, cuyo estudio es difícil de valorar ya que los parámetros analizados varían en cada uno de ellos. La infección es una causa frecuente de muerte en pacientes leucémicos, en periodos activos con granulocitopenia. La antibioterapia oral no absorbible con gentamicina, vancomicina y nistatina junto al aislamiento protector, reduce la aparición de infecciones (204, 205).

SELECCION DE LOS CASOS A TRATAR (208 - 210, 216). Tanto en los pacientes sometidos a una intervención en los que una infección puede ser letal en el postoperatorio (cirugía cardíaca) (168, 253) como en aquellos en los que la infección posquirúrgica puede aumentar considerablemente la morbilidad hospitalaria (cirugía de colon), son ambas indicaciones claras de profilaxis (226). Sin embargo, no existe un consenso entre los cirujanos (134, 205). Solamente los estudios contrastados, la información y la mayor comunicación de experiencias mejorará su aplicación (136, 139, 167, 206). Un programa donde se procesen los siguientes datos automatizados

por ordenador:

- clínica del enfermo
- los cultivos microbiológicos de control y el seguimiento de las heridas quirúrgicas
- el procedimiento quirúrgico
- las complicaciones
- los hallazgos anatómo-patológicos en el paciente de riesgo
- los procedimientos quirúrgicos asociados a contaminación significativa
- los agentes etiológicos más frecuentes en las bacteriemias
- las sensibilidades de los mismos

(2) VIA DE ADMIISTRACION.

USO TOPICO. La profilaxis tópica, con antisépticos o antibióticos, ha sido un tema de grandes controversias en el ámbito de la cirugía. La situación más importante se plantea en la posibilidad de infección de las heridas en enfermos quemados (258). En un principio se trató de prevenir la infección y por lo tanto la sepsis por administración de antibióticos tópicos. Estos controlan el número de bacterias suficientes como para prevenir la infección invasiva. Actualmente se acepta la aplicación tópica de antisépticos y quimioterápicos del tipo de sulfamidas en los quemados con más de un 30 % de su superficie (259).

En un estudio realizado entre 1960 y 1976 de profilaxis de la incisión en 131 casos (260), el 82 % fueron incorrectas, ya sea por su indicación o por su eficacia. El porcentaje restante fue útil en cirugía abdominal. En la mayoría de las heridas limpias (tiroidectomía, herniorrafia), el riesgo de infección es de el 1 % cifra que no justifica la aplicación tópica de antibióticos, por sus reacciones adversas y la selección de organismos resistentes.

ADMINISTRACION PARENTERAL. Es la vía de administración preferida. Parece ser que la protección del antibiótico es efectiva mientras la herida está abierta, por lo que el antibiótico entonces, deberá administrarse inmediatamente antes de comenzar el acto quirúrgico (junto a la inducción de la anestesia). Las administración de dosis sucesivas de antibióticos no agregará nada a la prevención, sino que además de no obtener beneficios sobre la dosis única, propicia la producción de resistencias y eleva los costos de una forma considerable (52, 162, 214, 260, 261) y somete al paciente a un riesgo innecesario de sufrir efectos secundarios (207, 210, 223, 244). Algunos autores consideran como mínimo 3 dosis, antes durante y después del acto quirúrgico (213).

La validez de estos criterios es aplicable tanto a la cirugía de urgencias como en intervenciones programadas.

(3) ANTIBIOTICOS UTILIZABLES. El fármaco que se selecciona debe ser en lo posible, de bajo costo, poco tóxico, de espectro lo más reducido posible y eficaz frente a los gérmenes infectantes más probables (221). No debe intentarse cubrir todo el espectro potencialmente contaminante sino aquellos con mayor incidencia en la clínica. Aproximadamente el 60 % de las infecciones postquirúrgicas, pertenecen a microorganismos resistentes al antibiótico utilizado (212). Sin profilaxis, la sensibilidad de los organismos causantes de la infección al antibiótico se incrementa a un 90 %. El aislamiento del microorganismo en infecciones de heridas quirúrgicas será entonces, mucho más importante en los enfermos que recibieron profilaxis. Las resistencias creadas pueden extenderse a la flora hospitalaria con los riesgos epidemiológicos que ello conduce. La elección de la droga tiene que ir dirigida a los invasores conocidos (226, 215).

Los riesgos de toxicidad son tan importantes en indicaciones terapéuticas como profilácticas en el caso de los β -lactámicos, no así en los aminoglucósidos ya que los riesgos de ototoxicidad

nefrotoxicidad son raros y la aplicación correcta de ellos en profilaxis es muy breve de 1 a 3 dosis como máximo.

La penicilina posee más riesgos ante la posibilidad de una reacción anafiláctica grave con habitualmente dos dosis o incluso con una dosis en un paciente previamente sensibilizado. Las cefalosporinas son hasta ahora, las drogas más populares y de las que más se tiene experiencia actualmente en su indicación profiláctica (185, 132, 210, 216).

A. Zampieri et al. (218) del National Institute of Health en Roma, comenta que en un estudio de 1.350 jefes de Servicios Quirúrgicos el 70 % utilizó profilaxis en cirugía limpia siendo la ampicilina el antibiótico más utilizado y en 2º lugar las cefalosporinas.

(4) COSTOS. Comparando el costo y el beneficio en enfermos intervenidos con y sin profilaxis antibiótica, según Stone (212), la diferencia parece ser significativa. En un intervención de colon la dosis única de un antibiótico puede salir a 12 dólares reduciendo la infección postquirúrgica en un 15 %. Una complicación de la intervención conlleva más días de estancia, más antibióticos, la necesidad de una Unidad de Cuidados Intensivos y quizás una o más intervenciones el gasto, con lo que el gasto puede llegar a 5.700 dólares. Desde luego la profilaxis bien aplicada parece ser una inversión rentable al ahorrar aproximadamente 843 dólares (o sea el 15 % de aquella cantidad) por paciente de riesgo.

La disminución del período de profilaxis a 48 horas según Kass et al. (156), redujo los gastos de farmacia en antimicrobianos del hospital en un 20 %. Como lo refieren varios autores, la profilaxis mal aplicada suele extenderse durante días y semanas (162). Los cirujanos hacen "un libro de cocina" de las indicaciones de la medicación dejando órdenes estampadas en los postoperatorios sin control de sus efectos y sin orden de suspensión (155, 157, 261).

En un estudio realizado por el Servicio de Farmacia de un Hospital General de Barcelona, Hospitalet de Llobregat (220) acerca

del uso de antibióticos profilácticos en un hospital se ha visto que la profilaxis fue correctamente indicada en el 39 % de los casos, y de ellas la duración fue correcta en el 50 % de los casos. La profilaxis fue correcta sólo en un 7 % de los casos, según Moss et al. (134) luego de observar que su aplicación se hacía con una política informal poco rigurosa o estandarizada y con escasa utilización del control microbiológico.

Darrell (262) comenta su experiencia sobre el uso de profilaxis antibiótica:

A) Desventajas de la aplicación de profilaxis antibiótica en cirugía:

- 1) Selección de cepas bacterianas resistentes.
- 2) Toxicidad
- 3) Costos

La infección en muchos casos sobreviene a pesar de intentar evitarla preventivamente y estos microorganismos suelen ser resistentes al antibiótico utilizado. No existe sin embargo, evidencia de que la profilaxis antibiótica aumente la incidencia de infección. La selección de resistencias y los efectos tóxicos estarían en relación directa con el número de dosis.

Lo importante en la profilaxis es la consecución de una alta concentración de antibióticos en los tejidos en el momento de la cirugía, que es cuando los tejidos están expuestos a microorganismos contaminantes.

Los tratamientos prolongados aumentan los gastos de una forma directa e indirectamente por la aparición de cepas resistentes y superinfección.

Criterios para lograr una profilaxis adecuada:

- 1) Definir la población de riesgo.
- 2) Definir los microorganismos a los que va dirigida la profilaxis.
- 3) Definir el período de mayor riesgo.

No es posible proteger a un paciente por un tiempo indefinido, y contra todos los microorganismos. Los antibióticos no dejan al paciente estéril, sino que eliminan las bacterias sensibles y dejan las resistentes. El uso de antibióticos no debe extenderse más de las 24 horas de comenzar el acto quirúrgico. La profilaxis debe administrarse con la inducción de la anestesia y no con la premedicación.

B) Ventajas de la profilaxis correcta.

- Se disminuye la estancia en el hospital
- Se evitan complicaciones postquirúrgicas.
- Se disminuyen los costos

En definitiva, la razón de aplicar una profilaxis muy limitada es la de disminuir al máximo la infección en el momento de la cirugía, infección que se produce en la mayor parte de los casos como una autoinfección por la propia flora del enfermo (infección autógena).

Indicaciones de profilaxis quirúrgicas: (132, 210, 260, 263)

cirugía abdominal	cirugía biliar de alto riesgo
histerectomía vaginal	traumatismo abdominal penetrante
histerectomía abdominal	reemplazo de prótesis valvular
prótesis total de cadera	cirugía Ao abd y m. inferiores
trasplantes.	cirugía de cabeza y cuello

La profilaxis antibiótica en cirugía, sólo está indicada cuando los beneficios que se esperan obtener superan a los riesgos.

Prácticamente sólo un pequeño porcentaje de la multitud de estudios efectuados en el terreno de la profilaxis antibiótica en cirugía cumplen con los mínimos requisitos para ser valorados. En los próximos ensayos terapéuticos tendrá que valorarse con métodos prospectivos, muestra aleatoria, en doble ciego o mejor aún, frente a antibióticos conocidos más eficaces para no privar al paciente de una profilaxis eficaz.

Indicaciones de profilaxis médicas: (210, 215, 219, 264)

peste	gonorrea	inmunodepresión
malaria	influenza	meningitis meningocócica
sífilis	lepra	meningitis por Hemophilus
tuberculosis	pertusis	endocarditis bacteriana
otitis media	mordeduras	infección urinaria
quemados	influenza	diarrea del viajero
	pancreatitis	neumonía Pneum. carinii

No vamos a comentar aquí las controversias de la quimioprofilaxis médica. Estos son circunstancias donde la profilaxis antimicrobiana se indica rutinariamente sin saber realmente su eficacia. Deben realizarse estudios comparativos. En estos casos, lo más importante son las razones para la recomendación de una profilaxis concreta, valorar el riesgo/beneficio en cada caso. Si el uso rutinario de profilaxis ofrece como ventaja un consumo global de antibióticos francamente menor, su costo económico y ecológico estarían totalmente justificados. De todas maneras el gasto en el consumo total de antibióticos también disminuye si se utilizaran antibióticos más baratos y durante un período más breve.

IV.7. BASES LEGALES PARA LA UTILIZACION DE ANTIBIOTICOS EN GANADERIA.

Desde hace 25-30 años (1950) se han venido utilizando indiscriminadamente antibióticos en la alimentación de los animales de granja para aumentar más rápidamente su peso y la eficacia de la alimentación. Este hecho revolucionó la producción ganadera. Los antibióticos más utilizados han sido, fundamentalmente, penicilinas y tetraciclinas a dosis de 100 y 200 g/tonelada.

¿ Desde entonces cuál ha sido la reacción legal ante este hecho?

En Inglaterra, a partir de la aparición de cepas de *Salmonella typhimurium* (fago 29) con multiresistencia a antibióticos, en 1960, se redactó un informe, el "Swann Report"(16), presentado en 1969, referido al control del uso de antibióticos. Este informe restringió el uso de antibióticos como aditivos del pienso o como promotores del crecimiento en ganadería, así como en otros productos de la alimentación humana. Sin embargo, dejaba a conciencia del veterinario la indicación de antibióticos con fines terapéuticos e incluso como promotores de crecimiento siempre que no excedieran una concentración de 100 g/tonelada.

En un principio, el consumo llegó a disminuir casi a la mitad, pero en cuestión de 10 años el consumo volvió a ser igual e incluso mayor al existente previo a la aparición del informe. Son cuatro los antibióticos utilizables legalmente como promotores del crecimiento en el Reino Unido: bacitracina, flavomicina, virginiamicina, avoparcina. También se usan derivados sintéticos como nitrovin, halquinol y carbadox. Su utilización favorece el crecimiento que llega a ser un 5-10 % mayor que en los animales no tratados. El clo-ranfenicol se encuentra absolutamente prohibido desde 1971.

En Irlanda el control del uso de los antibióticos surgió como condición para su entrada al Mercado Común Europeo. Se prohibió a los elaboradores de pienso adicionar antibióticos a los mismos. Sin embargo, los propios granjeros los compraban y los adicionaban sin control al pienso, creando así un problema aún mayor e incontrola

incontrolable (16).

Actualmente, la cantidad de antibióticos utilizada tanto para animales como para hombres en los Estados Unidos es la misma aunque la cantidad de individuos que los reciban sea totalmente distinta. Son 500 millones de animales reciben antibióticos en pequeñas cantidades en la alimentación, mientras que solamente el 0.1 al 1 % de los hombres reciban antibióticos a dosis terapéuticas (265).

En Estados Unidos de América, el uso de antibióticos en ganadería es importante y extenso (16).

Aproximadamente, se cree que el 50 % de los antibióticos producidos por la Industria Farmacéutica se utilizan como aditivos del pienso para la promoción del crecimiento. El 50 % restante es destinado con fines terapéuticos en veterinaria y en patología humana. Se encuentran aprobados legalmente para su uso como promotores del crecimiento en pienso los siguientes antibióticos: bacitracina, tetraciclina, neomicina, penicilina eritromicina, tilosina, babermicinas, furazolidina, lincomicina, oleandomicina, novobiocina, monensina, nistatina, higromicina B, griseofulvina y virginiamicina. Algunos más están pendientes de ser aprobados. Se sigue permitiendo la utilización de penicilinas y tetraciclinas cuando el Reino Unido, Holanda, Alemania Occidental y los Países Escandinavos han regulado su utilización.

PAPEL ACTUAL DEL VETERINARIO (13).

Como profesionales médicos habituados a concebir los temas sanitarios proyectados en la especie humana, nos implica cierto esfuerzo entender esta realidad.

Debemos acercarnos a la realidad del sector primario, o sector de producción. En éste, el mantenimiento de una situación libre de enfermedades es el primer requerimiento para la producción. Antes la función del veterinario se limitaba a una actitud paliativa ante su cliente, el animal enfermo. Los antibióticos han reportado grandes beneficios. Mejoraron globalmente la salud animal y han colaborado a intensificar la producción. El hombre ha llegado así, a vencer el temor al hambre. De los 37 g de proteínas al día que se re-

comiendan en la dieta humana, en el Reino Unido se consumen 80 g y aún más en los Estados Unidos. Los antibióticos se han introducido incrementando los costos de la alimentación pero se ha elevado el precio del ganado con el perfeccionamiento de las razas. Existe una mayor producción por unidad de terreno, y un mayor índice de crecimiento en menos tiempo.

En los sistemas actuales de producción intensivos, la patología animal ha cambiado. Son virus y micoplasmas los patógenos más frecuentes. Existen vacunas para paliar el antrax, clostridium, erisipelas y enfermedades respiratorias. La lista de enfermedades infecciosas es menor, sin embargo, la población animal expuesta es grande con alta exposición de bacterias a los antibióticos, factor importante en la aparición de resistencias.

De la antigua imagen del veterinario como protector de animales, actualmente se encuentra enfrentado a una intensificación de la producción (manipulación genética e hibridación) con mayor productividad: crecimiento más rápido y conversión más eficiente del alimento en músculo, grasa y leche. La granja se ha convertido en una industria y el veterinario tiene que tratar con su nuevo cliente que es el productor. La conciencia de los costos es la que predomina, el veterinario en ofrecer precios adecuados y el productor en valorar costos vs beneficios.

Las desventajas fundamentales son:

la aparición de resistencias, y

la adulteración de los alimentos de consumo humano.

La transmisión de organismos resistentes no se realiza por contacto directo con el animal como mecanismo fundamental sino, a través de los alimentos, que contaminados recorren la cadena de preparación hasta llegar al consumo por el hombre. Otra vía es la ingesta por alimentos frescos tan arraigada en nuestro país, que deben pasar previamente por la pasteurización. El paso de cepas que transfieren plásmidos resistentes del animal a la flora intestinal del hombre (*E. coli*, *S. typhimurium*) es del mayor interés médico (266)¶; de la misma manera que en el hombre el uso continuado de tetraciclinas ha llevado al surgimiento de bacterias intestinales que acumulaban resistencias específicas por plásmidos a esta droga

CUAL ES LA SITUACION LEGAL ESPAÑOLA?

En el B.O.E. nº 214, del 6 de noviembre de 1976 (18), está establecida la Reglamentación de las sustancias y productos que intervienen en la alimentación del ganado. Se encomendó a la Dirección General de la producción Agraria perteneciente al Ministerio de Agricultura la dirección de todas las actividades relacionadas con la regulación y el empleo de piensos para el ganado. Esta ley dispone que tienen que ser autorizados por el Ministerio. Las dosis de aditivos para su uso terapéutico, se adicionarán a piensos bajo control veterinario, el que será el responsable. Los casos de difícil interpretación serán manejados por la Comisión Técnica de Alimentación Animal.

Los antibióticos autorizados para su utilización en piensos como promotores del crecimiento y que no se han modificado por lo menos hasta el año 1980 (18), son 10: bacitracina, oleandomicina, espiramicina, tilosina, virginiamicina, flavofosfolipol, lincomicina, tetraciclina, penicilina y eritromicina.

Las dosis en piensos están reguladas según la especie animal y según el período de crecimiento de estos. A su vez los niveles de utilización en partes por millón o su equivalente gramos/tonelada, varía entre un máximo y un mínimo.

Por ejemplo: la dosis de bacitracina en aves varía entre 5 y 20 p.p.m. lo mismo que en cerdos como ya hemos expuesto, para su uso continuado y a dosis entre 50 p.p.m. y 550 p.p.m. en aves con fines terapéuticos.

La tetraciclina se emplea a dosis entre 5 y 20 p.p.m. en aves y entre 5 y 50 p.p.m. en cerdos.

Ha sido con estos datos y con la cifra censal de la ganadería con la que hemos obtenido un monto aproximado del consumo de antibioticos en veterinaria. Estas cifras sin embargo distan en 4 a 5 veces menos que las cifras que maneja la industria farmacéutica en esta rama del consumo. Pensamos que pueda deberse a que contamos solamente pollos y cerdos para crecimiento, que aunque son las ramas de mayor producción y consumo, no abarcan el conjunto de la ganadería.

IV.8. CORRECCION DEL USO DE ANTIBIOTICOS POR LAS UNIDADES DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

La actitud inicial ante la aparición de los antibióticos fue de total aceptación. Sin embargo la utilización de ellos cayó rápidamente en una situación "viciada" de malos hábitos terapéuticos, y sujeta a importantes presiones debido a la promoción enorme e impactante de la Industria Farmacéutica. Sus aspectos más beneficiosos han sido resaltados entre otros por Leitão (231) en los años 70. En su trabajo comenta que los antibióticos representan el 0,7 % del costo de un día de ingreso, que acortan los días de estancia y que disminuyen la mortalidad y que facilitan el tratamiento ambulatorio. A nivel extrahospitalario se extendió la automedicación del paciente (62) y en el medio hospitalario se cayó en una pseudoterapia antibiótica basada en falsos "slogans"(230) siendo los más conocidos los siguientes:

- Las enfermedades se curan con antibióticos.
- Un antibiótico nunca viene mal.
- Un cultivo positivo hay que tratarlo necesariamente.
- Los antibióticos son antitérmicos.
- Los antibióticos recientes son los mejores.
- Si se duda entre prescribir uno y otro antibiótico poner los dos.
- Un enfermo grave siempre requiere antibióticos.
- Los antibióticos más caros son los mejores.

La prescripción correcta de antimicrobianos ante una infección requiere un diagnóstico precoz, una buena elección del antibiótico administrado en dosis y vía correcta. La causa fundamental del uso inapropiado y no razonado de antibióticos es según F. Moss et al (240) el pobre juicio clínico sobre la presencia de infección bacteriana, la "antibioterapia anónima" (267).

A pesar de que algunos autores no parecen muy convencidos de los resultados de los programas educativos (167), la gran mayoría considera que deben promoverse estos programas con docencia continuada (137, 141, 230, 268) sobre antibioterapia, programas de monitorización e ir aumentando el rigor de los mismos (199, 269).

La formación progresiva de criterios comenzará en el hospital, buscando la colaboración del Servicio de Farmacia (232), conectando con otros hospitales (270), colaborando con las autoridades sanitarias e influyendo luego en la medicina extrahospitalaria del área de acción del hospital.

C. Kunin (238) hace mención a la necesidad de programas educacionales sobre antibioterapia, pero pone especial énfasis en la importancia de un programa hospitalario bien estructurado que controle y regule la lista de antibióticos aceptados, los test de sensibilidad, guías terapéuticas de utilización de antibióticos, los visitantes médicos, etc. Propone varios métodos de control: por programas educativos, por la regulación de la Industria Farmacéutica, por "automatic stop orders" de antibióticos de elevado costo, por peticiones escritas y dispensación restringida de los nuevos preparados según su toxicidad y costo, y por el desarrollo de auditorías. En varios estudios (155, 157, 261) se demuestra que los antibióticos en el hospital, se utilizan proporcionalmente mejor en los Servicios Médicos respecto a los Servicios Quirúrgicos, "los cirujanos hacen un libro de cocina de sus responsabilidades dejando órdenes estampadas en los postoperatorios".

A. Munster (206) encontró un 62.4 % de indicaciones profilácticas quirúrgicas incorrectas. Comenta el deseo de los cirujanos de ser influenciados en sus prescripciones a través de guías terapéuticas y enfoca el problema hacia las Sociedades de Cirugía como órganos representativos y donde radica el problema de no tener una responsabilidad crítica frente a la propia enseñanza ya que los cirujanos escuchan a cirujanos y los residentes de cirugía respetan más a sus monitores que a las auditorías.

En el área extrahospitalaria, la corrección dirigida al mal uso de antibióticos se enfrenta a otra serie de circunstancias. En un estudio realizado por W. Shaffner et al. (174), por correo acerca de la utilización de las cefalosporinas por vía oral en la consulta ambulatoria se vió que el 50 % de las prescripciones fueron realizadas por 76 médicos del un total de 1.061 encuestados. O sea, que la mitad de las prescripciones se concentraron en el 7 % de los prescriptores. Esto denota otros factores (marketing, publicidad,

intereses personales extraprofesionales) cuya influencia es alarmante en este sector.

A este problema responde el surgimiento de la Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos (APUA) (271) organización no lucrativa incorporada a la "Commonwealth" de Massachusetts. Es un grupo internacional cuyo objetivo es mejorar la utilización de antibióticos en el mundo a través de la comunicación entre sus miembros, por la publicación y distribución de su periódico, y por el desarrollo y promoción de material educativo.

Según estimaciones de J. Avorn (271), los programas educativos de "Medicaid" son rentables. En un análisis costo/beneficio del total de gastos en la realización de programas educativos de "Medicaid" con respecto a los beneficios "de una mejor atención disminuyendo los gastos", se vió que el ahorro se acercaba a la cifra de 111.000 dólares por cada 1.000 médicos (aproximadamente 20.000 pesetas por prescriptor) siempre que estos programas fueran fructíferos. La APUA ha creado un sistema de "contra-avisos" (271-273) para su envío por correo en los que presenta el medicamento más moderno del mercado de forma gráfica y esquemática, resaltando sus propiedades más beneficiosas pero que las confronta con otros preparados antimicrobianos con las mismas propiedades accesibles y de bajo costo, FIGURA 13.

Valor de los programas de control.

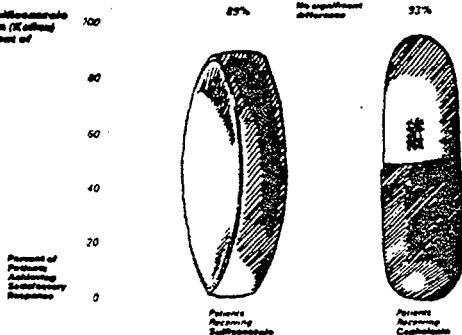
W. Craig et al. (152), hacen mención a un estudio realizado durante 18 meses, en el que aplican en 19 hospitales un programa de control del uso de antibióticos. Este programa consistía en que las peticiones de cefalosporinas, aminoglucósidos, carbenicilina y clindamicina, debían necesariamente ir acompañadas de una consulta al especialista de enfermedades infecciosas, que como consultor se limitaba a hacer las recomendaciones necesarias cuyo cumplimiento no era obligado. También se estableció, una guía quirúrgica aceptada por los servicios quirúrgicos en la que se estableció un tiempo máximo de profilaxis de 72 h.

FIGURA 13.

Un-advertisement

Even though the newer cephalosporins (such as Keflex) cost five to ten times more than sulfa, virtually all authorities still recommend sulfa as the drug of first choice. "Clinical studies have found no therapeutic advantage of cephalosporins over sulfa in treating U.T.I.s when the two were compared in controlled trials."

Efficacy of Sulfisoxazole vs. Cephalexin (Keflex) in the Treatment of Cystitis*



References

- 1 Stamm W, Apris M. Urinary tract infection, acute nephritis, and related conditions. Harrison's Principles of Internal Medicine. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1983; pp 1229-1231.
- 2 Rubin CM. Diagnosis, Prevention and Management of Urinary Tract Infection. Third edition. Philadelphia, Lea and Febiger, 1979.
- 3 The Medical Letter, 19 61, 797.
- 4 Rubin M, Goring M, Lewis SA, et al. The comparative efficacy of cephalosporins and sulfisoxazole in acute urinary tract infection in children. Chest 78: 107-111, 1977.
- 5 Strauss JH, Shupe HB. The treatment of bacterial cystitis, comparing cephalosporins with sulfisoxazole. Journal of American College of Hospital Administration 78: 318-322, 1971.
- 6 Williams J. Antimicrobial agents. The Pharmacology of Drugs of Therapeutics 17th edition. Edited by J.S. Gosselin. 8 Volume. New York, MacMillan, 1974; pp 1122-1128.

Further, the rate of side effects caused by cephalosporins (Keflex) was about double that found with sulfisoxazole. These included gastrointestinal symptoms, vaginitis, and skin rashes.

Most simple urinary tract infections in healthy women are caused by Gram-negative rods very sensitive to the sulfa antibiotics, which achieve high therapeutic levels in urine. Organisms resistant to sulfa generally respond well to tetracycline or ampicillin.

Back To Basics...

When you consider effectiveness and cost in the treatment of simple U.T.I., choose sulfa. Your patients will be glad you did.



This information has been prepared by the Drug Information Program of Harvard Medical School, under the direction of Jerry Azum, M.D. For additional information, please write to the Drug Information Program, Harvard Medical School, 643 Huntington Avenue, Boston, MA 02115. The Drug Information Program is supported in part by grant No. 14503680 from the National Center for Health Services Research of the Public Health Service.

APUA Newsletter 3

CONTRA-AVISO: Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos.

"Aunque las nuevas cefalosporinas cuestan de 5-10 veces más que las sulfamidas, los profesionales más enterados en estos temas siguen recomendando sulfamidas como drogas de primera elección. Los ensayos clínicos no han encontrado ninguna ventaja terapéutica al comparar las cefalosporinas sobre las sulfamidas en el tratamiento de las infecciones urinarias. La eficacia de Sulfoxazazole vs. la cefalexina. Cuando se considera efectividad vs. costo en el tratamiento de una infección urinaria Ud. eligirá una sulfa. Sus pacientes se lo agradecerán".

Con estas dos medidas, el presupuesto de Farmacia en antibióticos decreció en un 31 %. Como dato curioso se observó que esas "epidemias" de utilización preferente de 1 ó 2 antibióticos (cefalosporinas y aminoglucósidos) se debían a las prescripciones de un pequeño grupo de médicos. No hubo en el seguimiento de los pacientes fallos terapéuticos debidos a la implantación de este programa.

R. Recco et al. (141), establecieron en un Hospital Municipal de 485 camas, cuyo presupuesto de Farmacia en antibióticos se acercaba al 25 %, un programa de control de antibióticos prospectivo y de carácter obligatorio. Estos denegaron las probabilidades de éxito que pudieran tener las campañas de educación y los estudios retrospectivos en disminuir el porcentaje estimado en un 50 %, de antibióticos mal utilizados. Sobre la base de toxicidad y costos se incluyeron: cefalosporinas, aminoglucósidos, nafciclina, carbenicilina, clindamicina, cloranfenicol, tetraciclinas, sulfamidas, polimixina y colistina. Todos ellos podrían ser dispensados previa consulta y consentimiento a la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Simultáneamente fueron realizados seminarios, listas de cuadros infecciosos con las pautas terapéuticas más apropiadas. Se obtuvo una disminución importante de errores, en el uso de cefalosporinas, en la duración de la profilaxis y disminución del presupuesto.

Es innegable la importancia de métodos estandarizados para estudiar la utilización de antibióticos. Estos estudios incluyen la tenencia de los datos de consumo global de antibióticos por el Servicio de Farmacia y de una guía terapéutica sobre las pautas más recomendables. Sobre estas bases las auditorías son de suma utilidad como método estandarizado para comparar los distintos hospitales. C Kunin (238) propone soluciones al mal uso y a la

influencia que ejerce la Industria Farmacéutica en la promoción de medicamentos ante aquellos diagnósticos cuyo tratamiento es incierto. C. Kunin comenta la importancia de campañas educativas y de la realización, sobre la base de la experiencia de cada hospital, de guías terapéuticas.

Casi a punto de terminar con las referencias bibliográficas sobre este tema, encontramos un "Special Report" (274) sobre un estudio del comportamiento de los médicos ante ensayos clínicos terapéuticos que por su importancia debieron pasar por una auditoría de la "Food and Drug Administration" (FDA).

Esta organización realizó 964 auditorías de ensayos clínicos realizados entre Junio 1977 y Setiembre de 1983. El estudio y evaluación de las mismas fue de máxima utilidad para comprobar que la mala conducta científica era algo más que un problema ocasional por lo menos en los ensayos que fueron valorados por auditorías del FDA. También gracias a los protocolos de estas auditorías, se pudieron determinar los factores más importantes en la violación de las normas por el investigador ya sea por negligencia o fraude debido a la presentación deliberada de datos no verdaderos.

Este trabajo abre perspectivas ilimitadas a lo que puede significar en el futuro la realización de estudios basados en auditorías como la que presentamos, y nos despierta ante la importancia que tiene el de hacerlas sobre bases y protocolos estandarizados, que incluso se establezcan de forma centralizada por organismos estatales (INSALUD). De hecho, el INSALUD ha publicado en este último año unas guías terapéuticas las "FICHAS DE TRANSPARENCIA" (FIGURA 14) como un esfuerzo de divulgar en el medio extrahospitalario los antibióticos más aconsejables, las indicaciones, sus efectos secundarios, posología y costos.

PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO

POR VIA ORAL

FIGURA 14.

ELECCION DE UN ANTIBIOTICO

Antes de seleccionar un antibiótico para el tratamiento de las infecciones, se deben tener en cuenta varios factores: el paciente, el agente causal y la localización de la infección.

Con respecto al paciente se debe considerar: si ha tenido algún episodio de alergia a los antibióticos, sus funciones hepática y renal, la capacidad de resistencia a las infecciones (pacientes comprometidos), la capacidad de tolerancia a la medicación por vía oral, la gravedad de la infección, el peso corporal, y en el caso de mujeres si están embarazadas, en período de lactancia o si están tomando anticonceptivos por vía oral.

Con respecto al agente causal y la localización de la infección, debe tenerse en cuenta su sensibilidad a los antibióticos y las características del microorganismo.

Antes de iniciar el tratamiento con antibióticos hay que considerar que:

- Las infecciones virásicas no deben ser tratadas con antibióticos.
- La prescripción de un antibiótico en un paciente con fiebre cuya causa no esté bien determinada, debe realizarse con precauciones, ya que la iniciación de un tratamiento puede dificultar la realización de un diagnóstico correcto.
- La vía de administración dependerá de la gravedad y localización de la infección.

Las penicilinas son los antibióticos de primera elección para la mayor parte de los problemas infecciosos; existen varias clases dentro del grupo de las penicilinas, entre ellas las llamadas:

Penicilinas de amplio espectro

- Ampicilinas, derivados y análogos:

	Análogos	Derivados
Ampicilina.....	Amoxicilina..... Epicilina	Pivampicilina Talampicilina Bacampicilina Hetacilina Metampicilina

Son antibióticos bactericidas y, por lo tanto, inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, también inhiben el crecimiento y la división celular y, a veces, producen lisis de las bacterias susceptibles.

EDUCACION (8, 104, 131, 137, 141, 152, 228, 251, 267 - 279).

La educación en el quehacer médico-infección debe comenzar en la formación del estudiante de Medicina durante su carrera y continuar cuando ya siendo médico realice cursos de reciclaje.

Esta formación, en cuanto a Patología Infecciosa se refiere, es harto dudosa. Más que una falta de dedicación en esta disciplina, lo que existe es una dispersión de esfuerzos, cuyo resultado es muy poco beneficioso. Una misma patología infecciosa es explicada de diversos puntos de vista, todos ellos alejados, cuya comprensión final e integradora es extremadamente difícil. Tal es el caso de las estreptococias, como uno de tantos, que se explican por separado por el microbiólogo en lo que respecta al microorganismo, por el otorrinolaringólogo, el internista y el nefrólogo, con lo que se obtiene una representación del paciente infectado por medio de un "puzzle" de procesos patológicos diferenciado por órganos. Hay pues un planteamiento "desintegrador" que pone énfasis en problemas distintos del mismo enfermo, y, que no se volverán a integrar teóricamente hasta la presentación real del paciente infectado. La situación clínica es pues difícil de valorar cuando no sólo se habla de cuadros clínicos por separado sino cuando se valoran técnicas diagnósticas o la utilización de antibióticos y las propiedades de los mismos, como si se tratara de disciplinas totalmente ajenas.

Otro tanto se podrá decir, de un sin fin de enfermedades infecciosas. Es innecesario repetir que es un hecho frecuente constatar en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria, como resulta difícil aunar las diferentes actuaciones clínicas, analíticas, terapéuticas y hasta quirúrgicas, que se plantean frente a un proceso infeccioso de cierta complejidad. La presencia de especialistas con formación integrada en los distintos aspectos de las enfermedades infecciosas evitaría parte de estos problemas.

La utilización de los antimicrobianos es un aspecto ejemplarizante de las diferencias que se dan en el manejo de los fárma-

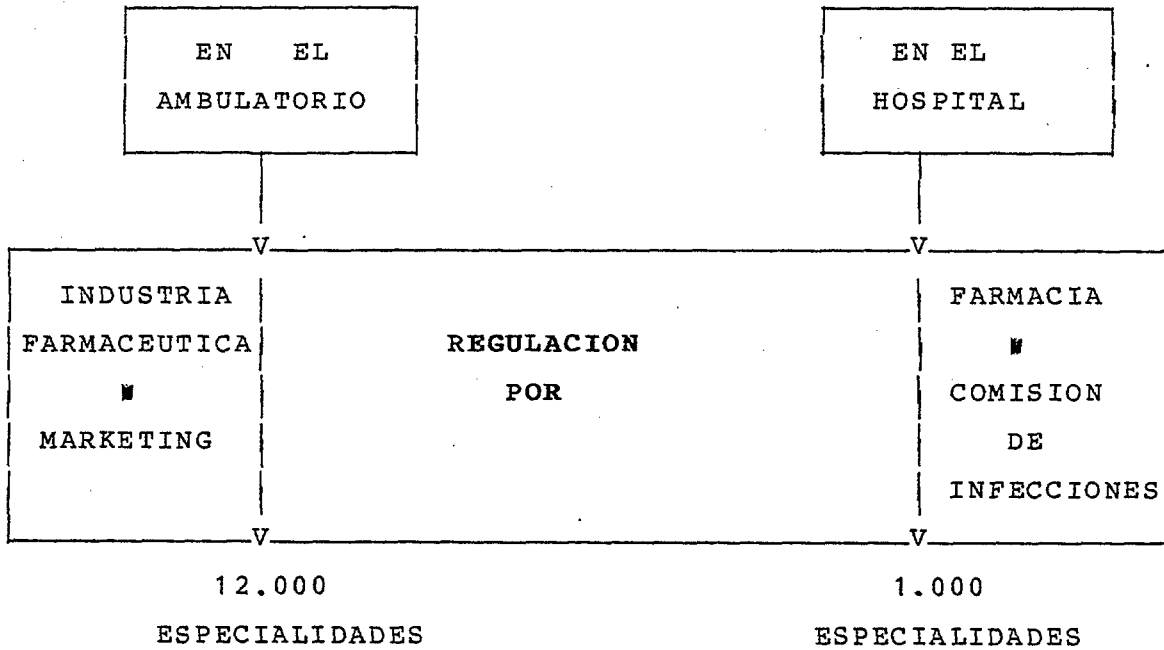
cos. Por un lado, en el hospital donde existen mecanismos de información, educación y reciclaje y por otro lado, en el medio extrahospitalario en el que el médico prescriptor está únicamente motivado y aconsejado por la Industria y el marketing (FIGURA 15).

Otro aspecto importante que se deduce de los capítulos previos (capítulo I y II), que reflejan un esfuerzo por llenar "el vacío" de la información existente, es el aspecto de la relación enfermedades infecciosas-epidemiología.

En el capítulo II hemos repetido insistentemente, en la dificultad de obtención y la falta de datos fiables que hagan transparente la realidad de incidencia y prevalencia de enfermedades infecciosas en nuestro país. Se puede afirmar que para una buena parte de los médicos esta relación epidemiología-enfermedades infecciosas, su función informativa significa simplemente, en el mejor de los casos, el aporte de declaraciones, que luego se reflejarán en unos cuantos números que "alguien" (funcionario, asistente social, epidemiólogo, médico, burócrata), los traducirá en estadísticas que con frecuencia no serán publicadas, o si lo fueran, ni siquiera serían consultadas posteriormente.

Existen, por supuesto, algunos estudios epidemiológicos buenos y fiables, pero que corresponden a brotes epidémicos de una comunidad y que aportan información sobre ese punto generalmente por su gravedad e interés, Tal es el caso de los estudios de paludismo, de toxiinfecciones alimentarias, cólera, leptospirosis, etc. Sin embargo, estos estudios epidemiológicos terminan con el brote epidémico pero no realizan la epidemiología del proceso. El estudio epidemiológico va más allá, no termina con el fin del brote sino que su objetivo es conocer, cómo y cuántas enfermedades infecciosas inciden en un determinado momento en un grupo de población, y obtener datos numéricos que deben corresponderse fielmente con la realidad, o al menos aproximarse a ella. El acceso a los mismos debe ser libre, deben estar fácilmente disponibles para el estudio y la investigación médica. Lograr, en definitiva un verdadero "feed-back" de información.

FIGURA 15. DISTRIBUCION DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS.



En la práctica extrahospitalaria se mantienen un alto nº de especialidades.

- * muchas en cada grupo terapéutico.
- * muchas asociaciones (hasta 50).
- * antibióticos de amplio espectro.

La selección en el hospital se lleva a cabo en función de:

- * limitación de especialidades por grupo terapéutico.
- * limitación del nº de asociaciones.
- * limitación del nº de AB amplio espectro.
- * limitación del nº de AB con efectos 2ºs.
- * limitación de AB con alto nivel de resistencias bact.
- * limitación de AB de costo elevado.

CONCLUSIONES.

1.- El consumo nacional de antibióticos en unidades-envase, se puede estimar en unos 85 millones/año.

2.- El número de unidades-envase consumidos asciende en los últimos 8 años para las aminopenicilinas, macrólidos, penicilinas de medio y reducido espectro y cotrimoxazol, y tiende a disminuir para las tetraciclinas, aminoglucósidos, cefalosporinas y cloranfenicol.

3.- Se demuestra una disparidad entre las evoluciones de consumo expresados en unidades-envase, respecto al consumo real en gramos.

4.- Las Dosis Diarias Definidas (D.D.D.) por 1000 habitantes/día, se encuentra cercana a D.D.D.= 30, es decir, unos 30 individuos por cada 1000 habitantes está bajo tratamiento antibiótico.

5.- Aunque los costos de la antibioterapia extrahospitalaria parecen haber subido en el período 78-83 en pesetas variables, se ha producido un decrecimiento en pesetas constantes, de aproximadamente un 25 %.

6.- El medio hospitalario es responsable sólo de un 6.01 % del consumo total de antibióticos.

7.- La D.D.D. por 100 camas hospitalarias, puede estimarse en D.D.D.= 67, cifra equivalente a la obtenida por los norteamericanos.

8.- El consumo total/año de antibióticos en España en medicina humana se estima en 377 t en el área extrahospitalaria y 24 t en área hospitalaria, con un total de 401 t, según datos elaborados a partir de I.M.S. y en 307 t extrahospitalarias y 24 t hospitalarias con un total de 331 t si los datos se elaboran a partir de fuente INSALUD.

9.- España consume más antibióticos en unidades-envase que los países de su entorno, seguido a corta distancia por Francia e Italia. El patrón de prescripción parece similar al francés. Sin embargo, el porcentaje de consumo de antibióticos dentro del Mercado Farmacéutico le sitúa en un nivel medio.

10.- El consumo de antibióticos en animales se puede estimar en 225 t como aditivos de pienso y entre 30-35 t en medicina veterinaria.

11.- El mayor consumo español de antibióticos en medicina humana, podría relacionarse a una mayor incidencia de patología infecciosa.

12.- Aunque ha aumentado en un 41 % el número de médicos prescriptores en 1983 vs. 1978, el número total de prescripciones ha disminuído en un 24 %, sugiriendo que cada médico prescribe en la actualidad menos antibióticos.

13.- Las infecciones del tracto respiratorio superior son las que provocan un mayor número de prescripciones de antibióticos.

14.- La estructura de la prescripción en relación con la indicación parece adoptar una tendencia favorable.

15.- La estructura de la asistencia sanitaria, de la atención en enfermedades infecciosas y de la presencia de expertos en Microbiología y Enfermedades Infecciosas condiciona la estructura del consumo.

16.- Los antibióticos tienen efectos negativos sobretodo en relación con la aparición de resistencias y con el desencadenamiento en reacciones adversas.

17.- A nivel hospitalario del 30-40 % de los enfermos ingresados reciben antibióticos.

18.- La utilización global de los antibióticos en el hospital es incorrecta en aproximadamente el 50 % de los casos. La mayor parte de las incorrecciones se producen en el uso profiláctico y en relación con la excesiva duración de su aplicación.

19.- El método de auditoría es hoy válido para controlar el consumo hospitalario de antibióticos.

20.- No existen datos oficiales suficientemente válidos para diseñar una Política Nacional de Antibióticos en la actualidad, y hay que realizar un esfuerzo programado de estudio de morbilidad infecciosa, asistencia de estos casos, y adecuación del consumo de antibióticos a las necesidades reales.

BIBLIOGRAFIA.

- 001.- Demain AL. Industrial Microbiology. Science 1981; 214: 987-995.
- 002.- Lowe and Elander. Constitution of mycologie to the antibiotic Industry. Mycología 1983; 75 (2): 361-373.
- 003.- Granda E, García Iñesta A, Valverde SL, Arias A. Consumo de medicamentos en el medio Hospitalario y Extrahospitalario. Estudio comparado en 1980. XXVII Congreso Nacional de la A.E.F.H. Granada 1982.
- 004.- The nordic Council on Medicines. Nordic Statistics on Medicines 1975-1977, I-II. Helsinski: The Nordic Council on Medicines 1979.
- 005.- Nordic Statistics on Medicines 1978-1980. Nordic Drug Index with classification and defined daily doses. Part II. NLN publication n^o 9. Nordic Council on Medicines. Uppsala, 1982.
- 006.- García Iñesta A. Evaluación de la utilización de los medicamentos. XXIX Congreso Nacional de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales (A.E.F.H) y I Congreso Iberoamericano de Farmacia Clínica, Alicante 1984, pp 1-49.
- 007.- Laporte JR. Drug consumption in Spain. Lancet 1981; 1: 103-104.
- 008.- Anónimo. Servicio de Prestaciones Farmacéuticas INSALUD Fichas de Transparencia. 1984.
- 009.- Kennedy DL, Forbes MB, Baum C, Jones JK. Antibiotic use in U.S. hospitals in 1981. Am J Hosp Pharm 1983; 40: 797-801.

010.- Hekster WA, Friesen WT, Boerema JJ. Record-linked audit of drug utilization data in a hospital: antimicrobial use on an urology ward. *J Clin Hosp Pharm* 1981; 6: 277-283.

011.- Gascón P. Adquisición de resistencia a los antibióticos por vía animal. *JANO Medicina y Humanidades* 1984; nº 638.

012.- Stokstad ELR, Jukes TH. Further observations on the "animal protein factor" *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 73: 523-528.

013.- Meoman GH. Review of veterinary practice in relation to the use of antibiotics. En: Stuart Harris SChH, Harris DM. *The control of antibiotic resistant bacteria*. Academic Press, London 1982. Pp 57-77.

014.- Crawford LM, Shotts EB. Animal uses of antibiotics as feed additives and the emergence of antibiotic resistance. *Idem* (013), pp 169-183.

015.- Williams JD. Epidemiological trends in antibiotic resistance and concerns for the future. En: Stuart-Harris SChH, Harris DM. *The control of antibiotic resistant bacteria*. Academic Press, London 1982. Pp 35-57.

016.- Linton AH. The Swann Report and its impact. En: Stuart-Harris SChH, Harris DM. *The control of antibiotic resistant bacteria*. Academic Press, London 1982. Pp 183-201.

017.- Phillips I, Cooke D. The control of antibiotic prescribing in a London teaching hospital. En: Stuart-Harris SChH, Harris DM. *The control of antibiotic resistant bacteria*. Academic Press, London 1982. Pp 201-211.

018.- Boletín Oficial del Estado (B.O.E.). Aditivos al pienso. Fechas de mayor interés: 6-9-76, 30-11-77, 30-5-77, 26-4-79, 14-5-80.

- 019.- Misra A. Antibiotics in agriculture. **ASM News** 1983; 49: 273.
- 020.- Berg CM, Levy SB. "Fermentation products in animal health" Why published?. **ASM News** 1983; 49: 129.
- 021.-Burg RW. Fermentation products in animal health. **ASM News** 19-82; 48: 460-463.
- 022.- Anónimo. Boletín Epidemiológico Semanal. **Ministerio de Sanidad y Consumo** 1978, 1979, 1980, 1981, 1982, 1983.
- 023.- Anónimo. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, 1981. **Instituto Nacional de Estadística (I.N.E)** 1984.
- 024.- Barbeira Barja JM, García Iñesta A. Consumo de medicamentos antituberculosos como aproximación a unos indicadores de prevalencia. **Información Terapéutica de la Seguridad Social** 1984; 8: 16-21.
- 025.- Gervás JJ, García Olmos L, Pérez Fernández M, Abraira V, Gil-Sanz Cruzado JL. El coste económico de la medicina ambulatoria. Estudio de una consulta de Medicina General en la Seguridad Social. **Med Clin** 1984; 82: 97-101..
- 026.- Company Serrat A. Estadísticas rutinarias de morbilidad. **JANO Medicina y Humanidades** 1984; nº extra: 48-51.
- 027.- González CA, Varela J. Información Sanitaria en la Atención Primaria. El libro de registros de consultas. **Gaceta Sanitaria** 19-83; (serie monográfica): 68-76.
- 028.- Segura Benedicto A. El médico y la información Sanitaria. **JANO Medicina y humanidades** 1984; (nº extra): 25-30.
- 029.- Anónimo. Boletín de Indicadores Sanitarios 1984; Instituto Nacional de la Salud. Ministerio de Sanidad.

030.- Peris Bonet R. **Información Hospitalaria** anexo 1983 (en prensa).

031.- Moody ML, Burke JP. Infections and antibiotic use in a large private hospital, January 1971. **Arch Intern Med** 1972; 130: 261-266.

032.- Bennet JV, Brachman PS. **Hospital Infections**, 1979. First edition. I. Basic Considerations of Hospital Infections. Chapter 11. "Antibiotics and Nosocomial Infections", Theodore C. Eickoff, pp195-223.

033.- García San Miguel J, Gatell JM, Mensa J, Segura F, Moreno A, Miro JM. Prevalencia de las infecciones y del empleo de antibióticos en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. **Med Clin** 1981; 77: 356-360.

034.- Lloret Carbó J, Puig Pujol X, Muñoz Casadevall J. Urgencias médicas. Análisis de 18.240 pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias de un Hospital General en el período de un año. **Med Clin** 1984; 83: 135-141.

035.- Riggs LM. Emergency medicine: A vigorous new specialty. **N Engl J Med** 1981; 304: 480-483.

036.- Walker DM. Emergency medicine in perspective. **Can Med Assoc J** 1982; 127: 116-118.

037.- Fenollosa B, Romar A. Revisión y control de la labor asistencial en el área de Urgencias Central de la Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social "La Fe". **Rev San Hig Pub** 1979; 53: 1651-1672.

038.- Bliss HA. Primary care in the emergency room: high in cost and low in quality. **N Engl J Med** 1982; 306: 998.

039.- **Farmaindustria**. Informe. Noticias Reproducibles. Número 2. Diciembre 1984.

040.- Reol JM. La Industria Farmacéutica y el contexto político del medicamento. IV **Encuentro de A E F I** León, 1983.

041.- WHO. Deaths according to causes. **World Health Statistics**. Geneve, 1983.

042.- Simmons HE, Stolley PD. This is medical progress? Trends and consequences of antibiotic use in the United States. **J A M A** 1974; 227; 1023-1028.

043.- Finland M. Changing ecology of bacterial infections as related to antibacterial therapy. **J Infect Dis** 1971; 122: 419-431.

044.- McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. **Arch Intern Med** 1962; 110: 847-855.

045.- Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and funguemia in adults. II. Clinical observations with special reference to factors influencing prognosis. **Rev Infect Dis** 1983; 5: 54-70.

046.- Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. **Am J Med** 1980; 68: 332-343.

047.- Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. **Am J Med** 1980; 68: 344-55.

048.- Alteheimer WA, Todd JC, Inge WW. Gram-negative septicemia: a growing threat. **Am Surg** 1967; 166: 530-542.

049.- Weinstein L, Musher DM. Antibiotic induced superinfection. **J Infect Dis** 1969; 119: 662-665.

050.- Whitehead JEM. Bacterial resistance changing patterns of some common pathogens. *Br Med J* 1973; 2: 224-228.

051.- Reig M, Campello MG, Baquero F. Epidemiology of clindamycin resistance in the *Bacteroides fragilis* group. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 595-603.

052.- Cross AS, Opal S, Kopecko DJ. Progressive increase in antibiotic resistance of gram-negative bacterial isolates. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2075-2080.

053.- Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichenstein KA. The clinical significance of positive blood culture: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 35-70.

054.- Lambert HP. Impact of bacterial resistance to antibiotics on therapy. *Br Med J* 1984; 40: 102-106.

055.- Martínez Beltrán J, Cercenado E, Loza E, Gómez Alférez A, Buzón L, Bouza E. Gram-negative rod bacteremia. A two year experience. *Mediterranean Congress of Chemotherapy* 1984. Rhodos, Greece (abstract).

056.- Ward TT, Regner MJ, Collet KL, Brown RR, Sewell DL. Effect on physician prescribing practices of a changing from a qualitative to a quantitative antimicrobial susceptibility test reporter system. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 552-555.

057.- *Symposium International en langue française. "Quarante années d'utilisation des antibiotiques"*. Oct-84. Toulouse. France.

058.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional del In-salud. Prestaciones Farmacéuticas, 1982-1984. Evolución del consumo extrahospitalario, 1983-1984. *Boletín de Indicadores Sanitarios* 1984; número 12.

059.- Drobnic L, Beni C, Canela J, Ezpeleta A, Castell E. El uso de los antibióticos en la asistencia primaria de Barcelona. *Med Clin* 1984; 82: 567-571.

- 060.- Terris M. La epidemiología como guía de la política sanitaria. *Foro mundial de la Salud* 1981; 2(4): 640-653.
- 061.- Finland M, Jones WF, Barnes MW. Occurrence of severe bacterial infections since introduction of antibacterial agents. *J A M A* 1959; 170: 84.
- 062.- Tamargo Menéndez J, García de Jalón PD. Antibióticos. Uso y abuso de los antibióticos. En: L. Velázquez B. *Farmacología y su proyección a la clínica*. 13ª ed. Edit Oteo. Madrid 1976, p892-907.
- 063.- Buzón Rueda L. Aspectos clínicos generales de las enfermedades infecciosas. En: Perea EJ. *Enfermedades Infecciosas. Patogénesis y diagnóstico*. Edit Salvat. Barcelona 1983. Pp 69-79.
- 064.- Bases de la Sociedad de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Granada 1982.
- 065.- Lorian V. *Significance of Medical Microbiology in the care of patients*. Second Edition. William and Wilkins, 1982. Baltimore. Chapter 17. The antibiotic audit. Its value for the individual patient, pp 300-325.
- 066.- Eickhoff TC. Special issue. The SENIC Project. General comments on the study of the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). *AM J Epidemiol* 1980; 111: 465-469.
- 067.- Eickhoff TC. Standards for hospital infection control. *Ann Intern Med* 1978; 89(2): 829-831.
- 068.- Mc Carthy L. *Emergency Microbiology. Significance of Medical Microbiology in the care of patients*. Second Edition. Lorian V. William and Wilkins, 1982. Baltimore. Chapter 14. Pp. 239-247.
- 069.- Shands JW, Wenzel RP, Wolff M, Eickhoff TC, Fields BN, Jackson GG. From the Infectious Diseases Society of America. Hospital epidemiology and infection control: the changing role of the specialist in infectious diseases. *J Infect Dis* 1981; 144: 609-613.

070.- Jomagar G. **Revisión terapéutica de medicamentos.** Farmaindustria. Historia y debate. Madrid, 1984.

071.- Vademecum. 1979-1983.

072.- Barbera JM. Los farmacéuticos entre la espada y la CEE. **Noticias médicas** 1984; Diciembre: 37-38.

073.- Kotler P. Conceptualizing marketing management. En: **Marketing Management. Analysis, Planning and Control.** 3rd edition. Edit: Prentice-Hall Intern Edit. 1976; 1-45.

074.- Kotler P. **Marketing For Nonprofit Organizations.** Prentice-Hall Inc. New Jersey, 1975. Part V. Application Health Services Marketing. Pp 304-329.

075.- J.P.P. **Noticias médicas** 1985; febrero.

076.- Deitch Rodney. More pressure in the profits of the pharmaceutical industry. **Lancet** 1984; I: 521.

077.- Polo JF. La ocupación Hospitalaria fue del 72 % en 1983. **Noticias Médicas** 1983; Diciembre.

078.- Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB. Changes in the intestinal flora of the farm personnel after introduction of a tetracycline supplemented feed on a farm. **N Engl J Med** 1976; 295: 583-588.

079.- Linton AH. Antibiotic resistance in bacteria associated with animals and their importance to man. **J Antimicrob Chemother** 1985; 15: 385-386.

080.- Linton AH. **Microbes, Man and animals.** Antibiotics in veterinary practice. The natural history of microbial interactions, 1982. John Wiley and Sons Ltd. Great Britain.

081.- O'Brien TF, Hopkins JD, Gilleece ES, et al. Molecular epidemiology of antibiotic resistance in Salmonella from animals and human beings of the U.S. *N Engl J Med* 1982; 307: 1-6.

082.- Bennet JV. Antibiotic use in animals and human salmonellosis. *J Infect Dis* 1980; 142: 631-633.

083.- Holnberg SD, Wachsmith IK, Hickman-Brenner FW, Cohen ML. comparison of plasmide profile analysis, phage typing and antimicrobial susceptibility testing in characterizing Salmonella typhimurium isolates outbreaks. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 100-104.

084.- Moller JK, Bak AL, Stenderup A, et al. Changing patterns of plasmid-mediated drug resistance during tetracycline therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 388-391.

085.- Van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM, Lekker Kerk-van der Wees JEC. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic treated mice. *Journal Hygiene Cambridge*, 69, 405-411.

086.- Van der Waaij D. Digestive tract in immunocompromised patients: importance of mantaining its resistance to colonization specially in hospital inpatients taking antibiotics. En: *Action of antibiotics in patients*. Edit. L.D. Sabath. Hanshoover-Viena 1981, pp 104-119.

087.- Holmberg SD, Wells JG, Cohen ML. Animal to man transmission of antimicrobial resistant Salmonella: Investigations of U.S. outbreaks, 1971-1983. *Science* 1984; 225: 833-835.

088.- Trelfall EJ, Ward Lr, Rowe B. Spread of Salmonella typhimurium phage types 204 and 193 in Britain. *Br Med J* 1978; 2: 997.

089.- Taylor DN, Bied JM, Munro JS, Feldman RA. Salmonella dublin infections in the U.S. 1979-1980. *J Infect Dis* 1982; 146: 322-327.

090.- Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales (A.E.F.-H). El farmacéutico y la farmacovigilancia en el hospital. Impreso por Viking S.A. Barcelona 1984.

091.- Informe Técnico de la O.M.S. Vigilancia farmacológica internacional: función del hospital. O.M.S nº 425.

092.- Boletín Oficial del Estado. Vigilancia Farmacológica, 1973 del 30 de noviembre.

093.- Koelle Gb. Major research events in pharmacology, 1940-1970. Fed Proc 1971; 30: 1.408-1412.

094.- Biriell C, Olsson S, Liljestrang A. El sistema de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos y el programa de farmacovigilancia de la O.M.S.. En: Laporte JR, Tognoni G, ed. Principios de epidemiología del medicamento, Barcelona, Salvat, 1983.

095.- Laporte JR, Cabeza D, Capellá D. Detección de reacciones adversas a medicamentos: el programa de la tarjeta amarilla. JANO 1-984; octubre Nº extra.

096.- Hemminki E. Problems in the measurement of psychotropic drug consumption. Am J Hosp Pharm 1982; 39: 325-329.

097.- Bergman U, Grimsson A, Wahba AW, et al eds. Studies in drug utilization. Copenhagen. World Health Organization. Regional Office For Europe; 1979: 17-28. (WHO Regional Publications Series number 8).

098.- Oydrin K, ed. Lege middel forbruket; Norge. Oslo. Norwegian Medical Depot; 1980.

099.- Bergman U, Christenson I, Jausson B, et al. Auditing Hospi-

tal drug utilization by means of defined daily doses per bed day: a methodology study. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 183-187.

100.- Laporte JR et al. Methodological problems in drug utilization studies with fixed-dose combinations. Meeting of the WHO Drug Utilization Research Group, ICP/DPM 002/15. Korcula, 1981.

101.- Capellá D, Laporte JR. La notificació voluntària de racció- nes adverses a medicaments. La targeta groga. *Ann Med* 1984; 70: 17-21.

102.- Laporte JR, Porta M, Capella D, et al. La notificación vo- luntaria de reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin* 1982; 79: 287-291.

103.- Palop-Baixauli R, Morales Olivas FJ, Rodríguez Moreno C, Esplugues J. Intoxicaciones agudas y reacciones alérgicas medica- mentosas. Estudio de 532 casos. *Med Clin* 1984; 82: 651-655.

104.- Gómez J, Amorós T, Ferreiro S, García A, Alemán A, Campillo V. Patrones de cambio en el uso de antibióticos en un Hospital General. Estudio comparativo (1978-1982). Tras una política de an- tibióticos. *Med Clin* 1984; 83: 232-235.

105.- Saxon A. Immediate hypersensitivity reactions to β -lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (suppl 2): 368.

106.- Alanis A, Weinstein AJ. Adverse reactions associated with the use of oral penicillins and cephalosporins. *Med Clin N A* 1983; 67: 113-130.

107.- Sher TH. Penicillin hypersensitivity-A review. *Ped Clin N A* 1983; 30: 161-176.

108.- Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs.II. How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays. *Br Med J* 1983; 1: 289-292.

109.- Wright AJ, Wilkowske CJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 21-32.

110.- Cadwell FJ, Cluff LE. Adverse reactions to antimicrobial agents. *J A M A* 1974; 230: 77-80.

111.- Moellering RC. Principles of antiinfective therapy. Kunin CM. Problems in Antibiotic usage. En: Mandel GL; Douglas RG, Bennett JE, ed. *Principles and Practice of Infectious Disease*. Nueva York, Edit, John Wiley & Sons, 1984; 153-164, 301-307.

112.- Feder HM, Osier C, Maderazo EG. Chloramphenicol: a review of its use in clinical practice. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 479-490.

113.- Wangensten OH, Wangensten SD, Klinger CF. Surgical infecting and history. En: Simmons RL. *Surgical Infectious Diseases*. University of Minnesota, 1982. Edited by Appleton-Century-Crafts, Nueva York, Pp2-10.

114.- Price DJE, Sleigh JC. Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. *Lancet* 1970; 2: 1213.

115.- Calderwood SB, Moellering RC. Common adverse effects of antibacterial agents on major organ systems. *Surg Clin N A* 1980; 60: 65-79.

116.- Seidl LG, Thornder GF, Smith SW, et al. Studies on epidemiology of adverse drug reactions. II Reactions in patients on general medical service. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1966; 119: 299.

117.- Cluff LE. The prescribing habits of physicians. *Hosp Prac* 1-967; 2: 100.

118.- Welch H, Lewis CN, Winstein HI, et al. Severe reactions to antibiotics. A nation wide survey. *Antibiot Med Chem Ther* 1957; 4: 800.

119.- Munar Qués M. Encefalopatía por β -lactámicos. *Med Clin* 1984; 82: 507-513.

120.- Selwyn S. Rational choice of penicillins and cephalosporins based on parallel in-vitro and in-vivo tests. *Lancet* 1976; 2: 616-618.

121.- Moore RD, Smith Cr, Lietman PS. Risk Factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis* 1984; 149: 23-30.

122.- Assad BM, Parini R, Rusconi F. Ototoxicity of aminoglycoside antibiotics in infants and children. *Ped Infect Dis* 1982; 1: 357.

123.- Edson RS, Keys TF. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 99-102.

124.- Whelton A. Antibiotic pharmacokinetics and clinical application in renal insufficiency. *Med Clin N A* 1982; 66: 267-282.

125.- Lesar TS, Zaske DE. Antibiotics and hepatic disease. *Med Clin N A* 1982; 66: 257-266.

126.- Wilson WR, FR Cockerill FR. Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, and clindamycin. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 92-98.

127.- Van Scoy RE, Wilkowsky CJ. Antituberculous agents. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 233-240.

128.- Dhawan VK, Thadepalli H. Clindamycin: a review of fifteen years of experience. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 1133-1152.

129.- Odio C, Mohs Edgar, Sklar FH et al. Adverse reactions to vancomycin used as prophylaxis for CSF shunt procedures. *Am J Dis Child* 1984; 138: 17-19.

130.- Snavely SR, Hodges GR. The neurotoxicity of antibacterial agents. *Ann Intern Med* 1984; 101: 92-104.

131.- McGowan JE, Finland M. Infection and antibiotic use at Boston City Hospital during the decade 1964-1973. *J Infect Dis* 1974; 129: 421-428.

132.- Gatell Artigas JM, Riba Fenet J, Lozano Polo L, Molina Ros A, Ramón Soler R, García San Miguel J. Prevalencia de infecciones y del empleo de antibióticos en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. *Med Clin* 1983; 80: 101-103.

133.- Cooke DM, Salter AJ, Phillips I. The impact of antibiotic policy on prescribing in a London Teaching Hospital. A one-day prevalence survey as an indicator of antibiotic use. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11: 447-453.

134.- Moss F, McNicol MW, McSwiggan DA, Miller DL. A survey of antibiotic prescribing in a district general hospital. I. Pattern of use. *The Lancet* 1981; ii: 349-352.

135.- Carewell MW, Pugh S, Dalton MT. Correlation of antibiotic usage with an antibiotic policy in an urological ward. *J Hosp Infect* 1981; 2: 55-61.

136.- Berger SA, Nagar H, Weitzman S. Prophylactic antibiotics in surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 469-475.

137.- Johnson MW, Mitch WE, Heller AH, Spector R. The impact of an educational program on gentamicin use in a teaching hospital. *Am J Med* 1982; 73: 9-14.

138.- Scheckler WE, Bennet JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *J A M A* 1970; 213: 421-428.

- 139.- Roberts AW, Visconti JA. The rational and irrational use of systemic antimicrobials drugs. *Am J Hosp Pharm* 1972; 29: 828-832.
- 140.- Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50: 161-181.
- 141.- Recco RA, Gladstone JL, Friedman SA, Gerken EH. Antibiotic control in a Municipal Hospital. *J A M A* 1979; 241: 2283-2286.
- 142.- Murray PR, O'Byrne A. Costs of antimicrobial therapy. *N Engl J Med* 1983; 308(I); 226.
- 143.- Editorial. Antibiotic Audit. *Lancet* 1981; i: 310-311.
- 144.- Edwards LD. Infections and use of antimicrobials in an 800 bed hospital. *Publ Health Rep* 1969; 84: 451-457.
- 145.- Kistler SB, Kough RH. Antibiotic acquisitions in 387 bed general hospital. *Am J Hosp Pharm* 1969; 26: 681-685.
- 146.- Ruedy J. A method of determining pattern of use of antimicrobial drugs. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 807-812.
- 147.- Rebecca K, Blair JA. A ten month study of the use of antibiotics in a 175 bedded hospital. *Am J Hosp Pharm* 1965; 22: 502-507.
- 148.- Lawson DH, McDonald S. Antibacterial therapy in general medical wards. *Postgrad Med J* 1977; 53: 306-309.
- 149.- Shapiro et al. Use of antimicrobial drugs in General Hospitals. *N Engl J Med* 1979; 301: 707-718.
- 150.- Kunin CM. Antibiotic accountability. *N Engl J Med* 1979; 301: 380-381.
- 151.- Kunin CM. Practical aspects of antibiotic review in: Proceedings of "Antibiotic Audit 1979", First National Conference on An-

tibiotic Review. Atlanta. American Health Consultants, pp 356. 1979.

152. Craig WA, Urman SJ, Shaw WR, Ramgopal V, Eagan LL, Leopold EL. Hospital use of antimicrobial drugs. *Ann Intern Med* 1978; 89 (part 2): 793-795.

153.- Castle M, Wilfert CM, Cate TR, Osterhout S. Antibiotic use at Duke University Medical Center. *J A M A* 1977; 237: 2819-2822.

154.- Leigh DA. Antimicrobial usage in forty three hospitals in England. *J Antimicrob Chemoter* 1982; 9: 75-84.

155.- Jogerst GJ, Stephen ED, Dippe SE. Antibiotic use among medical specialties in a Community Hospital. *J A M A* 1981; 245: 842-846.

156.- Kass EH. Antimicrobial drug usage in General Hospitals in Pennsylvania. *Ann Intern Med* 1978; 89: 800-805.

157.- Maki DG, Schuna AA. A study of antimicrobial misuse in a University Hospital. *Am J Med Sci* 1978; 275: 271-282.

158.- Adler JL, Burke JP, Finland M. Infection and antibiotic usage at Boston city Hospital. *Arch Intern Med* 1971; 127: 460-465.

159.- Shapiro M, Townsend TR, Rosner B et al. Use of antimicrobial drugs in General Hospitals: I. Analysis of patterns of use. *J Infect Dis* 1979; 139: 698-706.

160.- Townsend TR, Shapiro M, Rosner B, Kass EH. Use of antimicrobial drugs in General Hospitals. IV. Infants and Children. *Pediatrics* 1979; 64: 573-578.

161.- Gibbs CW, Gibson JT, Newton DS. Drug utilization review of actual versus preferred pediatric antibiotic therapy. *AM J Hosp*

Pharm 1973; 30: 892-897.

162.- Gould IM. Chemoprophylaxis for bacterial endocarditis. A survey of current practice in London. *J Antimicrob Chem* 1984; 14: 379-394.

163.- Stein CM, Todd WTA, Parirenyatwa D, Chakonda J, Dizwani AGM. A survey of antibiotic use in Harare primary case clinics. *J Antimicrob Chemoter* 1984; 14: 149-156.

164.- García-Rodríguez D et al. *Memoria de Farmacia, 1983*. Servicio de Farmacia, Centro Especial Ramón y Cajal. Madrid.

165.- Jawetz E. Antimicrobial Chemotherapy. *Annu Rev Microbiol* 1956; 10: 85.

166.- Shapiro M, Townsend TR, Rosner B, Kass EH. Use of antimicrobial drugs in General Hospitals. II. Analysis of patterns of use. *J Infec Dis* 1979; 139: 698-706.

167.- Van Scoy RE, Wilkowsky CJ. Prophylactic use of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 241-245.

168.- Kaplan EL, Anthony BF, Bisno A, Durack D, Houser H, Millard HD, Sandford J, Shulman ST, Stillerman M, Tarantz A, Wenger N. Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation* 1977; 56: 139A-143A.

169.- Kunin CM. Veterans Administration Ad Hoc Interdisciplinary Advisory Committee on Antimicrobial Drug Usage. Audits of antimicrobial usage: guidelines for peer review. *J A M A* 1977; 237: 1134-1137, 1241-1245, 1366-1369, 1481-1484, 1605-1608, 1723-1725, 1859-1860, 1967-1970.

170.- United States of America. Sanford JP. *Guide to antimicrobial therapy* 1981-1984.

171.- Altimiras J, Pujol F, Font M. Consumo de antibióticos en el Servicio de Respiratorio del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. *XXVII Congreso Nacional de la A.E.F.H. Granada* 1982.

172.- Wilkowske CJ, Hermans PE. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 613.

173.- Hermans PE. Symposium on antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 3-32.

174.- Schaffner W, Ray WA, Federspiel ChF. Surveillance of antibiotic prescribing in office practice. *Ann Intern Med* 1978; 89(part 2): 796-799.

175.- Mordy ML, Burke JP. Infections and antibiotic use in a large private hospital, January 1971. *Arch Intern Med* 1972; 130: 261-266.

176.- American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 790-796.

177.- Anónimo. Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther* 1984; 24: 27-39.

178.- Anónimo. Prevention of bacterial endocarditis. *Med Lett Drugs Ther* 1984; 24: 3-4.

179.- Anónimo. Treatment of sexually transmitted diseases. *Med Lett Drugs Ther* 1984; 24: 5-10.

180.- Ball AP. Clinical uses of penicillins. *Lancet* 1982; 2: 197-199.

181.- Bass JB, Hawkins EL. Treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1439-1441.

182.- Craig WA, Uman SJ, Shaw WR, Ramgopal V, Eagan LL, Leopold EL. Hospital use of antimicrobial drugs. *Ann Intern Med* 1978; 89 (Part 2): 793-795.

- 183.- Eliopoulos GM, Moellering RC. Principles of antibiotic therapy. *Med Clin N A* 1982; 66: 3-15.
- 184.- Finkel MJ. Magnitude of antibiotic use. *Ann Intern Med* 1978; 89 (Part 2): 791-792.
- 185.- Finegold SM. Antimicrobial therapy of anaerobic infections. En: Metiv JZ, Bianchine JR (eds). *Recent Advances in Clinical Therapeutics*. Vol III. 1983. Grune & Stratton, Inc.
- 186.- Finegold SM. Metronidazole. *Ann Intern Med* 1980; 93: 585-587.
- 187.- Gleckman R, Alvarez S, Joubert DW. Drug therapy reviews: trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36: 893-906.
- 188.- Graybill JR, Craven PC. Antifungal agents used in systemic mycoses. Activity and therapeutic use. *Drugs* 1983; 25: 41-62.
- 189.- Graybill JR. New antifungal agents. *Clin Microbiol Newslett* 1982; 4: 83-85.
- 190.- Haverkos HW, PCP Therapy Project Group. Assesment of therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Med* 1984; 76: 501-508.
- 191.- Hirsch MS, Schooley RT. Treatment of herpesvirus infections. *N Engl J Med* 1983; 309: 963-970, 1034-1039.
- 192.- Keys TF, Edson RS. Antimicrobial agents in urinary tract infections. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 165-168.
- 193.- Laskin OL. Acyclovir. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1241-1246.
- 194.- Leff RD, Roberts RJ. Host factors influencing the response to antimicrobial agents. *Ped Clin NA* 1983; 30: 93-102.

- 195.- Rosenblatt JE, Edson RS. Metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 154-157.
- 196.- Schlaes DM, Bass SN. Combination antimicrobial therapy. *Ped Clin N A* 1983; 30: 121-134.
- 197.- Souney P, Polk BF. Single-dose antimicrobial therapy for urinary tract infections in women. *J Infect Dis* 1982; 4: 29-34.
- 198.- Stevens GP, Jacobson JA, Burke JP. Changing patterns of hospital infections and antibiotic use. *Arch Intern Med* 1981; 141: 587-592.
- 199.- Tenenbaum MJ, Kaplan MK. Antibiotic combinations. *Med Clin N A* 1982; 66: 17-24.
- 200.- Wilkowski CJ, Hermans PE. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:6-13.
- 201.- Wormser GP, Keusch GT. Trimethoprim-sulamethoxazole in the United States. *Ann Intern Med* 1979; 91: 420-429.
- 202.- Bouza E. *Pneumocystis carinii*. En: Perea EJ. *Enfermedades Infecciosas*. Edit. Salvat. Barcelona 1983. Pp 1103-1111.
- 203.- Hughes WT, Kuhn S, Chandhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1977; 297: 1419-1426.
- 204.- Guerrero Espejo A. Osteomielitis y artritis infecciosa. En: Perea EJ. *Enfermedades Infecciosas*. Patogénesis y diagnóstico. Edit Salvat. Barcelona 1983. Pp 1103-1111.
205. - Kensit J, Herxheimer A, et al. Prophylactic antimicrobial drug therapy at five London teaching hospitals: a report by the study group on the use of antimicrobial drugs. *Lancet* 1977, I: 1351-1353.

206.- Munster AM, Weiner J, Gibson G. Prophylactic antibiotics in surgery. *J A M A* 1979; 241: 717-718.

207.- Kunin CM. Veterans Administration Ad Hoc Interdisciplinary Advisory Committee on Antimicrobial Drug Usage. Prophylaxis in surgery. *J A M A* 1977; 237: 1003-1008.

208.- Gaudin HJ, Zide HA, Thompson GJ. Use of sulfanilamide after transurethral prostatectomy. *J A M A* 1938; 110: 1887.

209.- Anónimo. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Med Letter* 1981; 23: 77-81.

210.- Hirshmann JV. Antimicrobial prophylaxis: a critique of recent trials. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 1-23.

211.- Anónimo. The choice of antimicrobial drugs. *Med Letter* 1984; 26: 19-26.

212.- Harlan Stone H. Basic principles in the use of prophylactic antibiotics. *J Antimicrob Chem* 1984; 14 (suppl B): 33-37.

213.- Polck HC, López Mayor JR. Post-operative wound infection: a prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery* 1969; 66:97-103.

214.- Conte JE, Cohen SN, Roe BB et al. Antibiotic prophylaxis and cardiac surgery: a prospective double-blind comparison of single-dose versus multiple-dose regimens. *Ann Intern Med* 1972; 76: 943-949.

215.- Feder HM. Chemoprophylaxis in ambulatory pediatrics. *Ped Infect Dis* 1983; 2: 251-257.

216.- Shapiro M, Townsend TR, Rosner B et al. Use of antimicrobial drugs in General Hospitals. Patterns of prophylaxis. *N Engl J Med* 1979; 301: 351-355.

217.- Weinberger M, Pitlik SD, Rosenfeld JB. Patterns of antibiotic prophylaxis in a General Hospital in Israel. *Mediterranean Congress of Chemoterapy* 1984; Rhodos, Greece (abstract).

218.- Zampieri A, Greco D, Pescini A, Cavacciolo B, Mozzillo N. Italian national survey on use of chemoprophylaxis in surgical wards. *Mediterranean Congress Chemotherapy 1984*; Rhodos, Greece (abstract).

219.- Brachman PS. Specific Prophylaxis. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Principles and Practice of Infections Diseases*. Edit. John Wiley & Sons. 1984; Pg 207.

220.- Monserrat-Torán M, Sedano Monasterio E, Miravittles Torras MR, Ferrer Salvans MI. Estudio de la profilaxis antibiótica en pacientes de Cirugía General. *XXVII Congreso Nacional de la A.E.F.H. Granada 1982*; pp585-590.

221.- Anónimo. Prophylactic antimicrobials in Surgery. *Drugs and Therapeutics Bulletin 1981*; 19: n912.

222.- Sanchez Garré, Fraile C, Varela M, Zerolo P, Viejo P, Pérez C, Flores J. Consumo de antibióticos en el Hospital. *XXVII Congreso Nacional de la A.E.F.H. Granada 1982*.

223.- Nichols RL. Use of prophylactic antibiotics in surgical practice. *Am J Med 1981*; 70: 686-691.

224.- Barber M. Antibiotics in hospital infection. En: *Infection in Hospitals*. Williams and Shooter edit. Blackwell-Oxford 1983, pp 289-299.

225.- Anónimo. *Comisión de Infecciones Hospitalarias*. Política de antibióticos. CE "Ramón y Cajal". 1979.

226.- Jackson GG. Antibiotic policies, practices and pressures. *J Antimicrob Chemother 1979*; 5: 1-4.

227.- Zeman BT, Pike M, Samet C. The antibiotic utilization committee: An effective tool in the implementation of drug utilization review that monitors the medical justification and cost of antibiotic use. *Hospital 1974*; 48: 73-76.

228.- Flynn NM. A plea for cost-containment of antimicrobics. *Infect Dis Newsletter 1984*; 3: 83-85.

229.- Arrizabalaga MJ, López J, Bachiller MP, Carrasco E, Rodríguez-Sasiaín JM. Normas para el empleo de antibióticos existentes en los hospitales españoles. *Revista AEFH* 1983; 7: 311-319.

230.- Baquero F. Política antibiótica hospitalaria. *XLIV Congreso Nacional de Urología*, Huelva 1979; pp 237-244.

231.- Andresen Leitão J. Consequences Sociales du mauvais emploi de la chimiotherapie. *Proceedings of the Mediterranean Congress of Chemotherapy* Madrid, 1978; pp1217-1219.

232.- Bocanegra Martín C, Vacas Faraco JS, Infante Milá JI, Huerga Martín I. Nuestra experiencia en las comisiones hospitalarias de infecciones y de historias clínicas. *XXVII Congreso Nacional de la A.E.F.H.* Granada 1982; pp91-93.

233.- Cooke DM, Salter AJ, Phillips I. Antimicrobial misuse, antibiotic policies and information resources. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6: 435-443.

234.- Lacey RW. Hospital antibiotic policy in a health district. *Br Med J* 1979; 1: 1389-1391.

235.- Schaffner W, Ray WA, Federspiel CF. Surveillance of antibiotic prescribing in office practice. *Ann Intern Med* 1978; 89 (Part 2): 796-799.

236.- Gunn RA. Active surveillance at local level for communicable disease reporting. *Am J Public Health* 1984; 74: 85.

237.- Vogt RL, Jillson DA. Response to Gunn. *Am J public Health* 1984; 74: 85-86.

238.- Garrod LP, Lambert HP, O'Grady R. Laboratory control. En: *Antibiotic Chemotherapy* cap. 28. Churchill Livingstone. Edimburgo, 1973.

239.- Kunin CM. Problems of antibiotic usage. Definitions, causes and proposed solutions. *Ann Intern Med* 1978; 89: 802-805.

240.- Moss FM, McNicol MW, Diagnosis before antimicrobial prescription. *Lancet* 1983; 2(I): 43.

241.- Kunin CM, Adelman R. The impact of infection on medical care in the United States. Problems and priorities for future research. *Ann Intern Med* 1978; 89: 737-866.

242.- Ryochi Fujii. Changes in antibiotic consumption in Japan during the past 40 years. (in press). 1983.

243.- Finkel MJ. IV. Problems in the use of antibiotics. Magnitude of antibiotic use. *Ann Intern Med* 1978; 89(part 2): 791-792.

244.- Fry DE, Harbrech PJ, Polk HC. Systemic Prophylactic Antibiotics. Need the cost be so high?. *Arch Surg* 1981; 116: 466-469.

245.- Achong MR, Hausler BA, Krusky JL. Rational and irrational use of antibiotics in a Canadian teaching hospital. *Can Med Ass J* 1977; 116: 256-260.

246.- Benn RAV. Antibiotics: Use and abuse in office practice. *Drugs*. 1979; 21: 5-12.

247.- Buckwold FJ, Ronald AR. Antimicrobial misuse-effects and suggestions for control. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 129-136.

248.- Latorraca R, Martins R. Surveillance of antibiotic use in a community hospital. *J A M A* 1979; 242: 2585-2587.

249.- McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. II. Clinical, laboratory, and therapeutic observations. *Arch Intern med* 1962; 110: 83-91.

250.- Barclay WR. Prescribing antibiotics: not entirely bad but could be better. *J A M A* 1981; 245: 849.

251.- Gómez J, Amorós T, Ferreiro S, Gracia A, Alemán A, Campillo V. Patrones de cambio en el uso de antibióticos en un Hospital General. Estudio comparativo (1972-1982) tras una política de antibióticos. *Congreso SEIMC Sevilla 1984 (Abstract)*.

252.- Crossley K, Gardner LC, RRA and the Task Force. Prophylactic antibiotics in surgery *J A M A* 1981; 245: 722-726.

253.- Nichols RL. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, ed. *Principles and Practice of Infectious Disease*. Nueva York, Edit, John Wiley & Sons, 1984; 1.637-1.644.

254.- DiPiro JT, Bivins BA, Record KE, Bell RM, Griffen WO. The prophylactic use of antimicrobials in surgery. *Curr Probl Surg* 19-83; 20: 69-132.

255.- Anónimo. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Med Lett Drug Ther* 1979; 21: 73-76.

256.- Chodak GW, Plant ME. Use of systemic antibiotics for prophylaxis in surgery. *Arch Surg* 1977; 112: 326-334.

257.- Fabian TC, Hoefling SJ, Strom PR, Stone HH. Use of antibiotic prophylaxis in penetrating abdominal trauma. *Clinical Therapeutics* 1982; 5 (suppl): 38-47.

258.- Alexander SW, Mac Millan BG. Infections of burn wounds. En: Bennet JV, Brachman PS. *Hospital Infections*. Boston. Ed. Little Brown and Company, 1977: pp 335-353.

259.- Cainzos Fernández M, Potel Lesquereux J, Puente Domínguez SL. Prevención de la infección de la herida operatoria. En: *Infecciones de la herida operatoria*. Edit Salvat. 1982; 125-166.

260.- Polk HC, Finn MP. Chemoprophylaxis of wound infections. En: Simmons RL, Howard RJ. **Surgical Infectious Diseases**. Appleton-Century-Crafts. 1982. New York. pp 473.

261.- Stone HH, Haney BB, Kolb LD, Geheber CE, Hooper CA. Prophylactic and preventive antibiotic therapy; timing, duration, and economics. **Ann Surg** 1978; 189: 691-698.

262.- Darrell SH. Antibiotics in the prevention of postoperative infection. En: Mathieu A, Burke JF. **Infection and the perioperative period**. Grune and Stratton. Nueva York, 1982. Pp 119-135.

263.- Gatell Artigas JM. Antibioterapia profiláctica en cirugía. **Med Clin** 1983; 80: 43-48.

264.- Wilson WR. Antimicrobial chemoprophylaxis. **Med Clin N A** 1983; 67: 99-112.

265.- Levy SB. Man animals and antibiotic resistance. **Ped Infect Dis** 1985; 4: 3-5.

266.- Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, Cohen ML. Drug-resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. **N Engl J Med** 1984; 311: 617-622.

267.- Lockwood WR. Antibiotics anonymous. **N Engl J Med** 1974; 290: 465-466.

268.- Jones SR, Barks J, Bratton T et al. The effect of an educational program upon hospital antibiotic use. **Am J Med Sci** 1977; 273: 79-85.

269.- Brachman PS. Specific Prophylaxis. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. Edit. John Wiley & Sons. 1984; Pg 207.

270.- McGowan JE, Finland M. Effects of monitoring the use of antibiotics: An interhospital comparison. *South Med J* 1976; 69: 193-195.

271.- Avorn J. Reducing inappropriate prescribing. *APUA (Alliance for the Prudent Use of Antibiotics) Newsletter* 1984; 2: 2-3.

272.- Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behaviour of physicians. *Am J Med* 1982; 73: 4-8.

273.- Anónimo. Estudio multicéntrico de consumo de antibióticos en Hospitales de la zona V de la A.E.F.H. 1981.

274.- Shapiro MF, Charrow RP. Special Report. Scientific misconduct in investigational drug trials. *N Engl J Med* 1985; 312: 731-736.

275.- Carruthers MM, Grant K. A practical method of antimicrobial surveillance. *Health Lab Sci* 1978; 15: 44-49.

276.- Anónimo. The choice of antimicrobial drugs. *Med Letter* 1980; 22: 5-11.

277.- Caramia FG, Ceccarelli G. Un estudio de 5 años del consumo de antibióticos en pediatría. *Proceedings of the I Mediterranean Congress of Chemotherapy Madrid 1978*; pp1221-1226

278.- Martín C. Las infecciones hospitalarias representan uno de los capítulos más importantes de los gastos sanitarios. Un estudio realizado en Tenerife revela la dimensión del problema. *El País* 1984; noviembre 10: 28.

279.- Alloza JL. Medicina de Familia, investigación epidemiológica de Fármacos y Farmacología social. *Med Clin* 1984; 82: 124-129.