



TEMA 8-2013: ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS



Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 20/05/2013
Aceptado: 17/07/2013

Mary Yesenia Brenes Madrigal¹
José Francisco Navarro Coto²
Manuel Antonio Villalobos Zúñiga³
Andrea Ledezma Cabezas⁴

¹Médico General Universidad de Costa Rica. CCSS. Correo electrónico: ybm1215@gmail.com

²Médico General Asistente Infectología. Unidad de Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias. Hospital San Juan de Dios. Maestría en Ciencias Morfológicas. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: frannava@gmail.com

³Médico Especialista en Medicina Interna e Infectología. Asistente del Servicio de Infectología. Hospital San Juan de Dios. CCCS. Correo electrónico: manuel701@gmail.com

⁴Enfermera Profesional. Recuperación Anestésica. Hospital San Juan de Dios. CCSS.

RESUMEN

La rápida aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos comúnmente usados es un tema de preocupación para los centros de salud de todo el mundo. Las repercusiones de esta situación son muy amplias, por lo que a través del tiempo diferentes instituciones han estudiado la manera de establecer estrategias válidas para controlar y mejorar la situación actual. La administración de antibióticos es una de las estrategias utilizadas para fomentar el uso racional de estos medicamentos y así disminuir su impacto en la resistencia. El método de cuantificación y análisis del consumo de antibiótico recomendado por la Organización Mundial de la Salud, es el sistema *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* y puede representar una solución práctica al problema, siendo éste un primer paso en el

camino para poner en marcha un plan de administración de antibióticos y así poder medir sus resultados.

PALABRAS CLAVE

Dosis Diaria Definida. Administración de Antibióticos. Resistencia.

ABSTRACT

The rapid emergence of bacterial strains resistant to commonly used antibiotics is a concern for health centers around the world. The implications of this growing condition are broad, so that over time different institutions have studied how to establish valid strategies to control and improve the current situation. The



Antimicrobial Stewardship is one of the strategies used to promote the rational use of these drugs and to reduce their impact on the resistance. The method of quantification and analysis of antibiotic consumption recommended by the World Health Organization, is the Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose system; it may represent a practical solution to the problem, by being a first step on the road to implement a plan for antibiotics stewardship, so that one can measure its results.

KEY WORDS

Defined Daily Doses. Antibiotics Administration. Resistance.

Introducción

Con la aparición de cepas bacterianas resistentes al arsenal terapéutico actual, se ha tenido que trazar nuevas estrategias para contrarrestar este crecimiento y a la vez brindar la mejor opción al paciente con algún tipo de infección⁽¹⁾.

Existe una creciente preocupación sobre la calidad de la prescripción de antibióticos en la medicina hospitalaria, así como en la comunidad. En la literatura se puede encontrar informes que del 30 al 50% de las prescripciones se realizan de manera inapropiada y/o incorrecta⁽²⁾, en sitios específicos estas cifras pueden variar y llegar a ser mayores, por ejemplo, poco más del 60% de los antibióticos prescritos en infecciones de vía respiratoria superior se dan de manera equivocada^(3,4).

El uso de antibióticos se correlaciona claramente con el aumento de la resistencia bacteriana y también el aumento de la morbilidad y mortalidad relacionada con infecciones, lo que resulta en estancias hospitalarias prolongadas y mayores costos^(3,4).

Del año 1935 al 2003 catorce nuevas clases de antibióticos fueron presentadas⁽⁵⁾. Sin embargo, paralelamente a estas nuevas opciones de tratamiento, la resistencia a los antibióticos también se incrementó. En el 2003, unidades de cuidado intensivo (UCI) norteamericanas reportaron a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) que cerca del 60% de los *Staphylococcus aureus* aislados fueron meticilino-resistentes. Adicionalmente, se ha documentado

un incremento substancial en la tasa de *Klebsiella* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, así como *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasas de espectro extendido, sumándose a estas cifras la aparición cada vez más común en todo el mundo, de *Enterococcus sp.* resistentes a vancomicina^(4,5).

Inicialmente se usó la nominación de este hecho como control de antibióticos o restricción, ambas con una connotación negativa; luego se utilizó manejo racional de los antibióticos pero ésta era un poco ambigua, por lo que finalmente se acuñó el término en inglés “*Antibiotic Stewardship*” que refleja una administración adecuada de los antibióticos como política de los centros que prestan atención en salud⁽⁵⁾.

Con respecto a la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD), es importante recordar que es la causa de diarrea nosocomial más frecuente en los países industrializados^(4,7,8). Objetivamente, se puede dilucidar cómo el consumo de antibióticos va de la mano con el aumento en las tasa de EACD. Una forma de verificar este consumo a través del tiempo y relacionarlo con brotes y epidemias, es la utilización de la Dosis Diaria Definida (DDD)^(7,9,10). Parte de un adecuado programa de Administración de Antibióticos (AA) es el conocimiento del consumo de estos medicamentos y el comportamiento de las EACD.

DISCUSIÓN

Existen múltiples reportes en la literatura mundial que demuestran el crecimiento en las cepas resistentes a distintos antibióticos. Tseng *et al.* en su estudio realizado en UCI en Taiwán reportaron que durante el 2012, el 76% de los *Staphylococcus aureus* fueron resistentes a la vancomicina; *Enterococcus sp.* resistentes a la vancomicina correspondieron al 20%, *Acinetobacter baumannii* resistente a meropenem o imipenem fue de 70.1%; *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos de 19%; *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos de 5%; *Escherichia coli* resistente a carbapenémicos de 2.2% y *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos de 8.7%⁽¹¹⁾.

Los mecanismos de resistencia son múltiples y la transmisión de los mismos es muy variada, pero el punto en común radica en la preocupación por



la velocidad a la que están surgiendo cepas bacterianas resistentes y los comportamientos humanos que favorecen el rápido desarrollo de la resistencia⁽¹¹⁾. La intuición, modelos matemáticos y observaciones empíricas predicen y aportan pruebas de que la velocidad a la que la resistencia se desarrollará en una comunidad o en el hospital, está directamente relacionada con la magnitud del uso de los antibióticos, por lo que no es por casualidad que la frecuencia de bacterias resistentes en los países es proporcional a las tasas relativas del uso de estos fármacos⁽¹²⁾.

Cada prescripción de antibióticos tiene consecuencias ambientales y ecológicas, pero la desventaja de los antibióticos va mucho más allá del desarrollo de la resistencia como ya se ha mencionado con *Staphylococcus aureus* y *C. difficile*, es decir, el hecho de no hacer uso racional de los medicamentos no sólo fomenta la resistencia a los antibióticos, sino que también aumenta su propagación. Este último punto es crucial para el control de las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS), donde se sabe que las políticas tradicionales de control no han sido tan exitosas como se hubiera esperado⁽⁶⁾.

Muchas guías proponen profilaxis antibiótica prolongada, sobre todo por el número cada vez mayor de pacientes inmunodeprimidos, donde a menudo estos usos se justifican basados en evidencia razonable. Sin embargo, en muchas otras ocasiones, la prescripción es definida y hecha inadecuadamente por el “por si acaso” o sobre la base de una pobre evaluación clínica o un diagnóstico erróneo. Las políticas actuales para acortar la duración de la estancia y reducir los costos también fomentan el uso empírico de los antibióticos y que muchas veces de manera innecesaria son antibióticos de amplio espectro, con un efecto de presión selectiva negativo sobre la ecología⁽⁶⁾.

La terapia de combinación se utiliza a menudo por un número de razones, buenas y malas, incluyendo medicamentos de espectro ampliado para aportar a la creciente resistencia antibiótica, completando así el círculo vicioso de la terapia empírica. Es así como al prescribir antibióticos con un espectro mayor al necesario, se afectan otros microorganismos que en ese momento no están ocasionando patología y ocurre una selección de cepas con algún grado de resistencia, lo que dificultará su tratamiento posterior si éste se

requiere. Este fenómeno se conoce como presión selectiva⁽⁶⁾.

Las dosis excesivas y el amplio espectro de los antibióticos pueden parecer justificable para el paciente individual cuando se ve el caso aisladamente, pero el uso de éstos, a diferencia de cualquier otra droga, no debe considerarse aisladamente, ya que el uso inadecuado de los antibióticos compromete el uso futuro de otros antibióticos, lo cual no ocurre con los demás medicamentos^(6,12).

Los programas de AA han demostrado tener impacto disminuyendo la resistencia, los costos de salud y los eventos adversos relacionados al uso de fármacos. Se ha reportado éxitos de hasta de un 30% de disminución en los costos de antibióticos^(4,8,11).

Dicha iniciativa debe involucrar especialistas de distintas áreas: infectólogos, microbiólogos, farmacéuticos y salubristas públicos. Entre los años de 1994 a 2004, hasta un 80% de los hospitales europeos había escrito protocolos de antibioticoterapia profiláctica y curativa⁽³⁾.

En regiones de alta prevalencia de resistencia a antimicrobianos, como Singapur, se estableció en el 2006 la Red de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos de Singapur. Se registró en este país un incremento en la utilización de todos los antibióticos monitorizados, excluyendo fluorquinolonas, de un promedio de 233.12 DDD/1000 camas/día en el 2006 a 254.38 DDD/1000 camas/días en el 2010. De forma paralela a este incremento en la utilización de antibióticos, los costos aumentaron en este mismo período, de 9.9 a 16.7 millones de dólares americanos⁽¹³⁾.

Slain *et al.* demostraron como implementando su programa de AA, lograron disminuir el consumo de ciprofloxacina intravenosa y ceftazidime en una UCI de 148 y 62.5 DDD/1000 camas/día a 40 y 24.5 respectivamente, durante 2004 a 2007⁽¹⁴⁾.

Hajime Takeuchi confirmó en su estudio tres grandes puntos⁽¹⁵⁾:

- Es posible reducir el nivel de bacterias no sensibles mediante el uso juicioso de los antibióticos para el tratamiento diario.



- Gérmenes como *H. influenzae* y *S. pneumoniae* no sensibles se convirtieron en bacterias susceptibles a diferentes velocidades cuando se redujo el uso de antibióticos y
- En el estudio de la utilización de antibióticos convertidos en DDD, la disminución más significativa se confirmó para cefalosporinas, mientras que la disminución en el uso de los macrólidos fue aproximadamente tres cuartas partes.

El abuso en la prescripción de antibióticos no sólo es un problema en cuanto a resistencia, sino que también aumenta los costos de atención en salud, aumenta la probabilidad de reacciones adversas (algunas de ellas graves) e interacciones medicamentosas^(4,11).

La AA debe tener como objetivos mejorar la calidad de la atención en todo nivel, disminuyendo efectos no deseados, reduciendo la estancia hospitalaria y por ende los costos; para ello los expertos deben hacer recomendaciones puntuales respecto a elección del mejor antibiótico, durante el tiempo adecuado y a la dosis óptima, para todos los escenarios clínicos posibles.

Es importante conocer que los programas de AA tienen tres etapas: Diseño, Implementación y Evaluación de la eficacia. El método de cuantificación y análisis del consumo de antibiótico recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el sistema *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD)*⁽⁹⁾.

Anatomía Química Terapéutica (ATC) y Dosis Diaria Definida (DDD)

El sistema de clasificación ATC divide los medicamentos en diferentes grupos de acuerdo con el órgano o sistema donde actúan, así como sus características químicas y terapéuticas⁽¹⁶⁾. La definición básica de la DDD es “la DDD es la dosis de mantenimiento promedio por día sujeta para un medicamento, utilizado principalmente en adultos” según se logra extraer de la página de la OMS, sede Noruega⁽¹⁷⁾.

El análisis fármaco-epidemiológico del consumo de medicamentos medido en términos cuantitativos, puede ayudar a determinar qué grupo de medicamentos, en este caso antibióticos, se

consume en mayor o menor cantidad a la oportuna⁽¹⁸⁾. Este método permite comparar el consumo de antibióticos a través del tiempo, entre instituciones o servicios de una misma institución, solventando las diferencias de precio, disponibilidad y otras desigualdades para un mismo medicamento. El valor preestablecido de DDD para cada antibiótico fue definido por el centro colaborador de la OMS, en metodología estadística de los medicamentos en Oslo, Noruega^(16,17,19) y tiene la característica de que puede ser utilizado por cualquier centro de salud en cualquier parte del mundo^(16,18-20).

Con la información del consumo de antibióticos suministrada por Farmacia, así como el porcentaje de ocupación y el número de camas provistos por Estadística, los medicamentos pueden compararse utilizando las unidades de:

- Número de DDD/1.000 habitantes por día, para el consumo de antimicrobianos en la población ambulatoria.
- Número de DDD/100 camas por día (100 camas/día), para el uso hospitalario.

Se puede utilizar, también 1000 camas/día para población hospitalizada, lo importante es mantener y especificar el denominador utilizado.

Utilizando ambos sistemas, el ATC y el DDD, se logra estandarizar la monitorización de cualquier medicamento y de esta manera comparar niveles y comportamiento de consumo entre instituciones de cualquier parte del mundo.

La DDD no refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita (PDD). Sin embargo, la DDD es ampliamente utilizada para los estudios de fármaco-epidemiología y fármaco-economía, en un entorno en el que está implicado el consumo de una DDD por día, por ejemplo, para comparar los costos, analizar el cumplimiento, calcular la prevalencia de enfermedades o para evaluar la idoneidad del suministro de drogas⁽²¹⁾.

Así, con la información adecuada se puede analizar e interpretar la realidad farmacológica hospitalaria, igualmente como la de la población adscrita, pero que no requiere internamiento. Michaels *et al.* lograron demostrar la eficacia y sostenibilidad de un programa de AA, exponiendo reducciones en la utilización de antimicrobianos a través de un sistema de DDD apoyado por



el servicio de farmacia⁽²²⁾; es decir, una “optimización” de las DDD de un centro de salud puede ser un indicador de eficacia de un buen programa de AA.

Otra recomendación de la OMS es la utilización de la calculadora *ABC Calc* para presentar informes sobre consumo de antibióticos, la cual se puede descargar gratuitamente de la dirección www.esamid.org/research_projects/study_groups/antibiotic_policies/abc_calc/⁽²³⁾.

Educación

Es llamativo resaltar, a manera de ejemplo, como sólo un oncólogo puede prescribir y administrar drogas para el tratamiento del cáncer, pero la mayoría de los médicos puede indicar agentes antibacterianos; un componente fundamental de un adecuado programa de AA es la educación. Dentro de este proceso, no sólo participa el médico tratante, sino también el farmacéutico, la enfermera, el microbiólogo y va dirigido tanto al personal hospitalario como a pacientes y familias^(8,14).

Entre las intervenciones del programa de AA destacan: educación a todo el personal, restricción de algunos medicamentos y uso previo aprobación por los expertos (usualmente infectólogos), métodos de retroalimentación, rotación de antibióticos en algunos casos y todo basado en una sólida base de datos y un buen sistema de información^(5,8).

Las normas se pueden cambiar en respuesta a una serie de factores que colectivamente se centran en la mejora del entorno general; tener una norma tiene un propósito importante en el cuidado de la salud. Las normas dar lugar a múltiples equilibrios en las interacciones clínicas; la existencia de una norma (en la jerga médica, la norma se denomina “atención estándar”) simplifica el proceso de llegar a una solución focal única y a su vez mejora la calidad en la atención del paciente⁽¹²⁾.

Pre-autorización

El segundo componente fundamental es la pre-autorización. En este caso, un miembro del equipo será el encargado de administrar los antibióticos restringidos. Idealmente, todo esquema deberá ser justificado y en dado el caso, se brindarán otras alternativas. Dentro de este apartado se

incluye la optimización de las dosis según función renal, volumen de distribución y concentración inhibitoria mínima de los patógenos, entre otros⁽⁸⁾.

Costos

Como se mencionó anteriormente, la resistencia bacteriana a los antibióticos incrementa los costos en la atención de la salud, principalmente en lo relacionado al tratamiento y la estancia hospitalaria. El enfoque ATC/DDD podría representar una estrategia costo-efectiva para monitorear los patrones de prescripción de medicamentos, a partir de un enfoque y una perspectiva epidemiológica. De manera que puede resultar útil a los investigadores en los estudios de utilización de medicamentos, así como a las autoridades de salud para la vigilancia y la regulación⁽²⁴⁾.

CONCLUSIONES

Sin lugar a dudas, los índices elevados y el crecimiento de la resistencia bacteriana son un problema de salud pública. No obstante, un método de análisis eficiente, con un equipo capaz y comprometido en llevarlo a cabo, solventaría el problema en gran medida y resultaría en un recurso invaluable a la hora de la toma de decisiones y elaboración de políticas institucionales y gubernamentales.

Implementar un programa de AA debe ser una prioridad para todos los centros de salud en la actualidad, donde la prevención de la resistencia sea una meta de todos los trabajadores; si esto no ocurre y propiciado por la apatía (o incapacidad quizá) de la industria farmacéutica de crear nuevas drogas contra los gérmenes resistentes, regresaremos a los tiempos en que las infecciones van a ocupar nuevamente la primera causa de muerte en todos los grupos poblacionales. Se debe recordar que los antibióticos son un recurso agotable.

El cumplimiento DDD debe ser una necesidad en todos los entornos clínicos para reducir y eliminar los riesgos relacionados con la medicación y superar los resultados clínicos adversos para cada fármaco usado con una indicación específica y selectiva.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gyssens I. *Antibiotic policy*. International Journal of Antimicrobial Agents 2011; 38:11–20.
2. Danaher P Milazzo N Kerr K Lagasse C Lane J. *The Antibiotic Support Team—A Successful Educational Approach to Antibiotic Stewardship*. Military Medicine 2009;174(2):201-205.
3. Étienne P Roger P Brofferio P *et al*. *Antimicrobial stewardship program and quality of antibiotic prescriptions*. Médecine et maladies infectieuses 2011;41:608–612.
4. Gould I. *Antibiotic resistance: the perfect storm*. International Journal of Antimicrobial Agents 2009;34:S2-S5.
5. Doron S Davison L. *Antimicrobial Stewardship*. Mayo Clin Proc. 2011;86(11): 1113-1123.
6. Gould I. *Controversies in infection: infection control or antibiotic stewardship to control healthcare-acquired infection?* Journal of Hospital Infection 2009;73:386-391
7. Valiquette L Cossette B Garant M Diab H Pépin J. *Impact of a Reduction in the Use of High-Risk Antibiotics on the Course of an Epidemic of Clostridium difficile – Associated Disease Caused by the Hypervirulent NAP1/027 Strain*. Clinical Infectious Diseases 2007;45(2):112–121.
8. Owens R. *Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2008;61:110–128.
9. Dellit T Owens R McGowan J *et al*. *Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship*. Clinical Infectious Diseases 2007;44:159–177.
10. McKenzie F Gould I Bruce J *et al*. *The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic prescribing in European hospitals*. Journal of Hospital Infection 2007;65(2):73–81.
11. Tseng S Lee C Lin T *et al*. *Combating antimicrobial resistance: Antimicrobial stewardship program in Taiwan*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2012;45:79-89.
12. McDonnell Norms Group. *Antibiotic Overuse*. J Am Coll Surg 2008;207(2):265-275.
13. Liew Y Krishnan P Yeo C *et al*. *Surveillance of Broad-Spectrum Antibiotic Prescription in Singapore Hospitals: A 5-Year Longitudinal Study*. PLoS ONE 2011;6(12): 1-6.
14. Slain D Sarwari A Petros K *et al*. *Impact of a Multimodal Antimicrobial Stewardship Program on Pseudomonas aeruginosa Susceptibility and Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit Setting*. Crit Care Res Pract 2011;2011:416-426.
15. Takeuchi H. *Susceptible bacteria increased with limited usage of antibiotics: Data with emphasis on defined daily doses*. Pediatrics International 2009;51(5):696–699.
16. Eryilmaz E. *An Approach to ‘Dynamic - DDD (Defined Daily Dose) Monitoring’ to Reduce Adverse Clinical Outcomes and Increase Patient Safety: Information Repositories and Event Triggers in Clinical Practice*. IOS Press 2011;166:156-165.
17. Norwegian Institute of Public Health (2009). *Defined Daily Dose: Definition and general considerations*. Accesado el 19 de Enero de 2013 desde http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
18. Moreno S Zambrano H Martínez J González M Henríquez D. *Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud*. Bogotá 2008. Editorial Linotipia Bolívar y Cía.
19. Polk R Fox C Mahoney A Letcavage J MacDougall C. *Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy*. Clinical Infectious Diseases 2007;44:664–670.
20. Vasconcelos-Pereira E Gubert de Matos Toffoli-Kadri. *Intravenous antibacterial use in a university medical center, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil*. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research 2011;8:1-5
21. Grimmsman T Himmel W. *Discrepancies between prescribed and defined daily doses: a matter of patients or drug classes?* Eur J Clin Pharmacol 2011;67:847–854.
22. Michaels K Mahdavi M Krug A Kuper K. *Implementation of an Antimicrobial Stewardship Program in a Community Hospital: Results of a Three-Year Analysis*. Hosp Pharm 2012;47(8):608–616.



23. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Antibiotic Consumption Calculator - ABC Calc. Extraído el 21 de Enero de 2013 desde http://www.escmid.org/research_projects/study_groups/antibiotic_policies/abc_calc/
24. Consentino M Leoni O Banfi F Lecchini S Frigo G. *An approach for the estimation of drug prescribing using the defined daily dose methodology and drug dispensation data: Theoretical considerations and practical applications*. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:513-517.