

---

# I

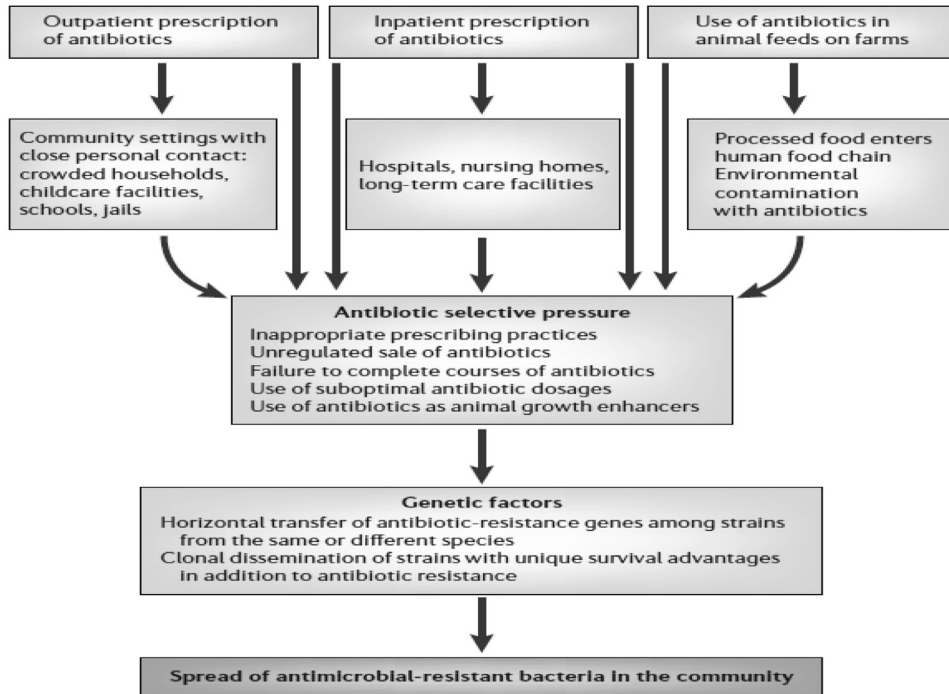
## GENERALIDADES DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

### 1.1. Resistencia microbiana un problema de salud pública mundial

En tiempos remotos las enfermedades causadas por microorganismos, junto con las guerras, constituyeron las principales causas de muerte en el mundo; la esperanza de vida se ubicaba alrededor de los 40 años, situación que empieza a mejorar con el advenimiento de los medicamentos antimicrobianos (1). Estos medicamentos pueden ser empleados en pacientes hospitalizados o ambulatorios. Sin embargo, los microorganismos pueden sufrir cambios genéticos que les confieren mecanismos de defensa contra los antibióticos a lo que se le conoce como *resistencia microbiana* (2, 3, 4). Esta es una consecuencia del uso de los antibióticos y especialmente de su uso inadecuado. La resistencia microbiana puede provocar el aumento de la estancia hospitalaria, un aumento en el gasto en medicamentos (3, 5, 6, 7) e incluso la muerte al paciente (3, 8). También puede tener un impacto económico negativo sobre el paciente y su familia, la población general e incluso la economía de un país por el impacto a su sistema de salud (3, 5, 6). Por esta razón es considerada como un problema de salud pública mundial (9).

Las prácticas de prescripción inadecuada, la falta de regulación en la venta de antibióticos, el incumplimiento en el tiempo de tratamiento, el empleo de dosis inferiores para los tratamientos (subdosificación) e incluso el uso como promotores de crecimiento en animales, son aspectos relacionados con el mal uso de estos medicamentos. Todo esto contribuye a que se transfieran de forma horizontal los genes de resistencia entre los microor-

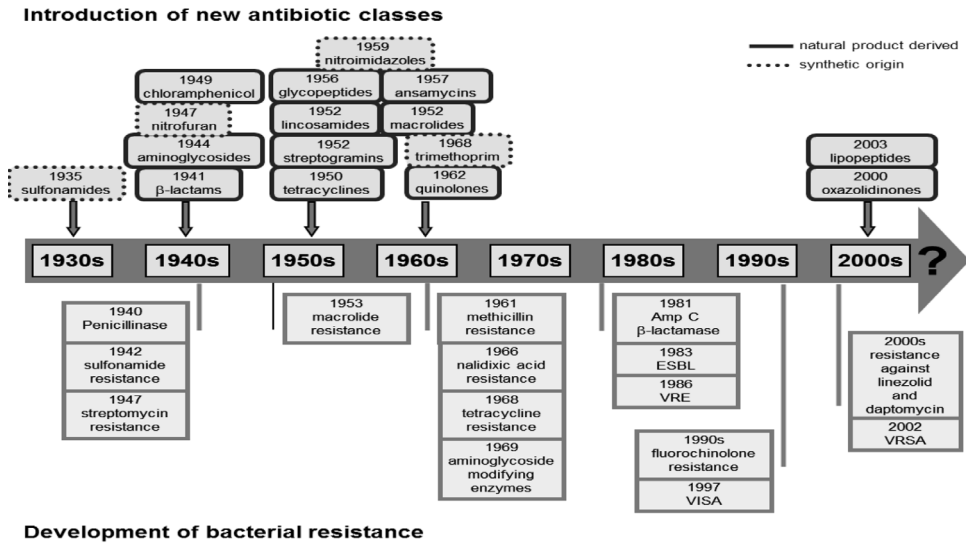
ganismos y la diseminación clonal de cepas resistentes, haciendo que disminuyan los microorganismos sensibles y aumenten los resistentes, fenómeno al que se le conoce como *presión selectiva*, permitiendo que se propague la resistencia microbiana en la comunidad (10) (**Figura 1**).



**Figura 1:** Propagación de la resistencia microbiana en la comunidad.

**Fuente:** Furuya et al. 2006 (10).

Paulatinamente, con la creación de nuevas familias de antibióticos se han reportado subsecuentemente nuevos casos de resistencia microbiana a los mismos; un ejemplo es el de macrólidos creados en 1952, se reportaron los primeros casos de resistencia en 1953 (**Figura 2**).



**Figura 2:** Línea de tiempo de la emergencia de Resistencia microbiana.

**Fuente:** Lumibyte (11).

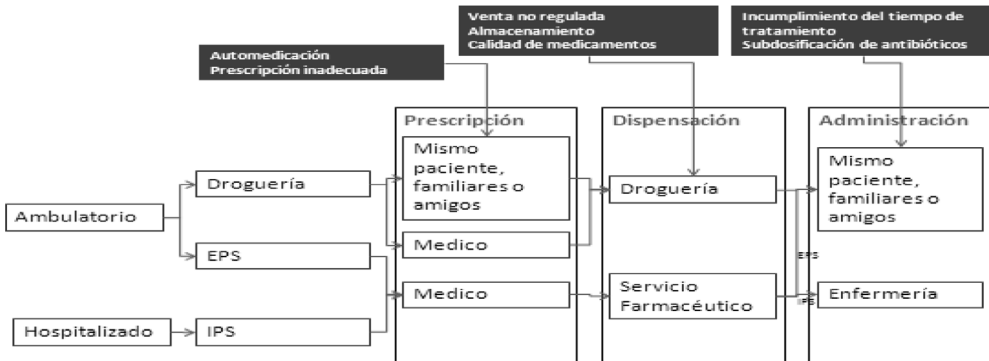
Los laboratorios farmacéuticos hoy en día no muestran mucha preocupación por la generación de nuevos antibióticos (1), debido a que a estas enfermedades no las consideran de prioridad, en parte porque el interés de la industria se centra más en las enfermedades crónicas. Esta situación ha llevado a que el número de antimicrobianos vaya en decrecimiento, en contraste con un aumento progresivo de la resistencia de los microorganismos.

Debido a esta preocupante situación la Organización Mundial de la Salud afirmó que: “Si no se toman medidas, se corre el riesgo de llegar a una situación en la que para estos microorganismos no existan medicamentos para combatirlos” (7, 6, 12).

En el Sistema de Salud, los pacientes de los ambulatorios son atendidos por las Entidades Promotoras de Salud (EPS), mientras que los hospitalizados son atendidos por las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS). En ambos casos ellos cuentan con profesionales encargados de atender sus necesidades de salud. Por un lado el médico que prescribe sus medicamentos, el químico farmacéutico o

regente de farmacia que los dispensa y el personal de enfermería que los administra. Por otro lado, el paciente ambulatorio que no es atendido en el Sistema de Salud, puede adquirir medicamentos en droguerías que son establecimientos farmacéuticos por fuera de este Sistema.

En este último caso el médico pudo haber prescrito los medicamentos, aunque en muchos otros casos es posible que sean recomendados por el vendedor de la droguería, el mismo paciente, familiares o amigos, –situación llamada automedicación– (13) y que puede llevar a su uso inadecuado. Los medicamentos son recibidos de las droguerías, que sin el control adecuado por parte de las entidades encargadas, pueden presentar inconvenientes por la venta no regulada, así como problemas de almacenamiento y la calidad de los medicamentos. La administración de los medicamentos es llevada a cabo por el mismo paciente, familiares o amigos, lo cual puede llevar al incumplimiento en el tiempo de tratamiento o a la subdosificación de los medicamentos. Todos estos pueden ser factores que se relacionen con el fenómeno de presión selectiva que es un determinante de la resistencia microbiana. Este fenómeno es más probable que se presente al adquirir medicamentos en las droguerías sin al prescripción adecuada (**Figura 3**) (6,14).



**Figura 3:** Factores relacionados con la presión selectiva en pacientes ambulatorios y hospitalizados.

**Fuente:** elaboración propia (2017).

Diversos estudios han relacionado el consumo de antibióticos con la resistencia microbiana (15, 16, 17, 18) y la instauración de programas de contención del consumo, con la reducción de las tasas de resistencia microbiana (19, 20, 21, 22).

Por este motivo la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han emitido recomendaciones sobre la importancia de instaurar en los países sistemas de vigilancia del consumo de antibióticos, como una de las estrategias para la contención de la resistencia microbiana (9). En este sentido, se han implementado sistemas de vigilancia y se llevan a cabo estudios que determinan el consumo de antibióticos en la comunidad y en las instituciones de salud. Entre ellos se encuentra el sistema de vigilancia Europeo de consumo de antibióticos (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption-ESAC*) (23) y también estudios en Latinoamérica (24).

A pesar de que en Colombia se han publicado estudios sobre el consumo de antibióticos, no se encontraron en la revisión bibliográfica estudios de consumo en la comunidad a partir de droguerías de barrio que son la fuente de adquisición de medicamentos de la población más vulnerable, cuyo uso es generalmente irracional.

## **1.2. Estudios de utilización de medicamentos y vigilancia del consumo de antibióticos**

Entre las recomendaciones de la OMS y la OPS para la contención de la resistencia microbiana se incluyó la vigilancia del uso y abuso clínico de los antibióticos (25, 26). Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son estudios farmacoepidemiológicos que se ocupan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes (27,30). De esta manera se constituyen en una valiosa herramienta para evaluar el uso de los antimicrobianos en la población general (31, 35) u hospitalizada (36,39) y a partir de ellos plantear diversas políticas que sirvan para intervenir sobre estas poblaciones (40, 41).

Con el fin de estandarizar la manera de denominar e identificar los fármacos, emplear una clasificación común y proponer unidades susceptibles de comparación los expertos del Grupo de Investigación de Consumo de medicamentos (DURG por sus siglas en inglés), vinculado a la OMS, adoptó la Denominación Común Internacional (DCI), la clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) y la Dosis Diaria Definida (DDD) en los estudios de utilización de medicamentos (29, 42). La DCI es el nombre recomendado por la Organización Mundial de la Salud para cada medicamento identificándolo así internacionalmente (42). La ATC está basada en la clasificación anatómica que utiliza la industria farmacéutica (29,42) y la DDD es la Dosis Diaria Definida en adultos cuando el principio activo es usado en su indicación principal (29,42).

Por las características de este tipo de estudios, esta metodología se ha empleado en Colombia (34,37,43-45) y en el mundo (24,33,35,36,38,39,46-58) para determinar el consumo de antibióticos en diferentes áreas geográficas (48,59,60,61), en diferentes períodos de tiempo. También se ha empleado para la evaluación de programas o estrategias de impacto (62,63) o para determinar factores asociados al consumo de los antimicrobianos (60,61).

Dado lo anterior varios países y regiones se han sumado a la vigilancia del consumo de antimicrobianos -como una estrategia propuesta por la OMS- para contener la resistencia microbiana en el mundo, empleando para ello los estudios de utilización de medicamentos. En Europa se creó en 2001 el proyecto European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC), que se encarga de vigilar el consumo de antibióticos tanto a nivel hospitalario como en la Comunidad de países europeos (23). Este proyecto ha encontrado una amplia variación en el consumo general de antibióticos entre países, siendo el más alto Francia (32,2 DDD/1000hab/día) y el de menor consumo el Reino de los Países Bajos (10,0 DDD/1000hab/día). Se ha observado un cambio en el consumo de antibióticos desde los viejos de estrecho espectro, hasta los nuevos de amplio espectro. También las fluctuaciones estacionales con picos de aumento en invierno (55).

En el caso de las quinolonas el consumo ha fluctuado entre 0.25 y 3.1 DDD/1000 habitantes, siendo el país de mayor consumo

Portugal. Las quinolonas de segunda generación representan más del 50% del uso de este tipo de medicamentos. Las nuevas quinolonas respiratorias (levofloxacin y moxifloxacin) representan más del 10% del total de quinolonas usadas en 12 países, con variación estacional extrema en estos países (57).

Para las cefalosporinas se encontró que el país de mayor consumo fue Grecia (6.18 DDD/1000 hab/día). Las de primera, segunda y tercera generación fueron las más usadas en seis, dieciséis y tres países, respectivamente. Se observa el uso de cuarta generación (principalmente cefepime) en ambulatorios en once países. Un aumento relativo en el consumo de los de segunda generación (principalmente cefuroxime) o tercera generación (principalmente cefpodoxime o cefixime) en más del 10% que se presentó en doce países coincidió con una disminución mayor en el uso de los de primera generación en ocho países (principalmente cefadroxilo, cefalexina o cefatrizine). En seis países el uso de cefalosporinas de primera generación aumentó, el de segunda generación disminuyó o ambas situaciones ocurrieron (58).

Una de las desventajas de la metodología de este proyecto es la falta de estandarización de la fuente de información, ya que el reporte de estos países puede hacerse a partir de las compañías farmacéuticas, comerciantes, farmacias, compañías de investigación de mercadeo, aseguradoras de salud, autoridades regulatorias, instituciones científicas o asociaciones profesionales de proveedores de salud (farmacéuticos). Por otro lado, el consumo entre ambulatorio y hospitalario es consolidado, pero en muchos países la metodología para ello no es muy clara. Otro aspecto es la diferencia de la representatividad de la información sobre el consumo que cada país entrega al proyecto. Además en el proyecto se reconocieron como desventajas los problemas de la cobertura de la población, los problemas de la cobertura de los medicamentos y los problemas con la mezcla de la información entre el consumo ambulatorio y hospitalario. Sin embargo como medida para estimar los sesgos presentados se categorizaron en diferentes grados de validez para cada dato en cada país y cada año reportado (23).

Para el caso de Latinoamérica un estudio realizado en ocho países (incluyendo Colombia), se encontró que el país de mayor consumo de antibióticos es Argentina con 16.64 DDD/1000 ha-



bitantes. Los subgrupos terapéuticos más consumidos de mayor a menor en todos los países incluyendo Colombia fueron los del grupo de penicilinas, macrolidos, lincosamidas, estreptograminas y quinolonas. La azitromicina fue el macrólido de mayor consumo y la utilización de las quinolonas permaneció en aumento para todos los países. Situaciones tales como crisis económica (como en Argentina), la implementación de reglamentaciones que prohíben el uso de antibióticos sin la prescripción médica en las farmacias y las campañas masivas (efectivas en Chile, aunque no lo fue tanto en Venezuela), son algunas de las razones que se postulan como las relacionadas con la reducción del consumo de antibióticos en países latinoamericanos. Estas cifras muestran un panorama favorable para Colombia en donde se mostró una reducción general del consumo de antibióticos, sin que los autores planteen una posible razón para ello (24).

Sin embargo este estudio no debe ser motivo de confianza absoluta por sus limitaciones metodológicas. Por ejemplo, la fuente de información no fue estándar, no se vislumbra la realización de un muestreo probabilístico, no se conoce cómo fue la distribución de consumo por ciudades (probablemente en algunas ciudades la magnitud y la tendencia pueda ser mucho mayor que en otras), etc. De manera casi inmediata, después de los resultados de este estudio se publicó en el 2010 el texto titulado *Regulación y promoción para el uso adecuado de antibióticos en México*, teniendo en cuenta que este fue uno de los países con mayor consumo general de antimicrobianos (41). En este documento se plantean siete lineamientos para el manejo de esta situación. Este puede considerarse como un claro ejemplo del efecto que sobre políticas nacionales pueden generar estudios encaminados a controlar el consumo de estos medicamentos.

En Colombia también se han realizado estudios de consumo de antibióticos a nivel ambulatorio, como lo muestra uno realizado en pacientes del régimen contributivo del Sistema General de Salud en 10 ciudades de Colombia (incluyendo Santiago de Cali). Se encontró que el consumo general fue de 1.58 DDD/1000 habitantes/día y que los antibióticos más dispensados fueron las penicilinas (amoxicilina y doxiciclina), seguidos de cefalosporinas de primera generación y sulfonamidas. El costo total de consumo de antibióticos fue de US \$ 1.708.350; por 1000 habi-



tantes día fue de US \$ 1.13 en 2005 y de US \$ 1.0 en 2006 (34). También en un servicio de consulta externa se encontró que los antibióticos más prescritos fueron cefalexina, ciprofloxacina y amoxicilina (35). Para el caso específico de Santiago de Cali, un estudio realizado en la Comuna cinco, mostró que la amoxicilina, la azitromicina, la doxiciclina y la ciprofloxacina que constituyeron el 15% (4/26) de los antibióticos revisados, fueron los de mayor consumo, representando el 70% del consumo entre quienes adquirieron este tipo de medicamentos (45). Además la se encontró en el caso de la amoxicilina que el vendedor de droguería era quien la recomendaba y que se empleara para afecciones del tracto respiratorio (13).

### **1.3. Consumo de antibióticos diferencial por áreas geográficas**

El consumo de antibióticos se ha relacionado con resistencia microbiana, ambos (el consumo y la resistencia) son fenómenos que pueden presentar una distribución geográfica diferente en la población; por lo tanto se pueden abordar con modelos espaciales que intenten explicar su comportamiento (16, 64, 65).

La mejor referencia sobre estudios de consumo de antibióticos por áreas geográficas en el mundo la constituye quizás el proyecto European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) (15, 23, 56, 66, 67). También se han llevado a cabo estudios en otros países a nivel mundial (24,31-33,68-73) en Colombia (34) y en Santiago de Cali específicamente (45). En estos, se ha identificado el consumo de antibióticos en la comunidad tales como penicilinas (66, 69), macrolidos (33, 69), quinolonas (57,69) y cefalosporinas (58, 66, 69), entre otros.

De esta manera se puede presentar una distribución diferencial entre zonas geográficas (31, 59, 60, 64, 75), estructuras socioeconómicas (60, 61), estructura etaria (60, 61), condiciones climáticas (60) y períodos de tiempo (20, 60), entre otros.

#### **1.4. Comportamiento temporal del consumo de antibióticos**

Las enfermedades infecciosas transmitidas por vía aérea tienen un comportamiento estacional relacionado con los cambios climatológicos a lo largo del año (75,76). Para tratar estas enfermedades la población ambulatoria puede emplear una variedad de antibióticos como tratamiento inmediato (77,78). Entonces su consumo también puede presentar un comportamiento estacional a lo largo del tiempo (56-58,79-90).

A este respecto, se ha llevado a cabo una variedad de estudios para determinar su consumo en la comunidad, analizando su comportamiento a través del tiempo (56-58,79-93).

#### **1.5. Asociación del consumo de antibióticos con variables socioemográficas y variables climatológicas**

También hay estudios con abordaje ecológico como unidad de análisis, que relacionan el consumo de antibióticos con variables sociodemográficas y socioeconómicas (94, 95). Es así como se ha relacionado el consumo de antibióticos con variables tales como la población(71), la edad (67,69,72,73,94-97), el sexo(67,69,73), el nivel socioeconómico(94- 96), los ingresos(70, 95), el nivel educativo(73, 95), el nivel estudios (profesionales, etc) (71), la densidad de los médicos generales(95), los centros de salud por habitante(95,96), la densidad de establecimientos de salud privados (73), la tasa de mortalidad (94), el hacinamiento (94), la densidad de la población (71,95), entre otros. Al identificar patrones espaciales de consumo de estos medicamentos pueden identificarse áreas de mayor consumo y si además se identifican sus factores asociados, pueden plantearse medidas de intervención sobre ciertas áreas y sobre ciertos factores que permitan obtener resultados más efectivos.

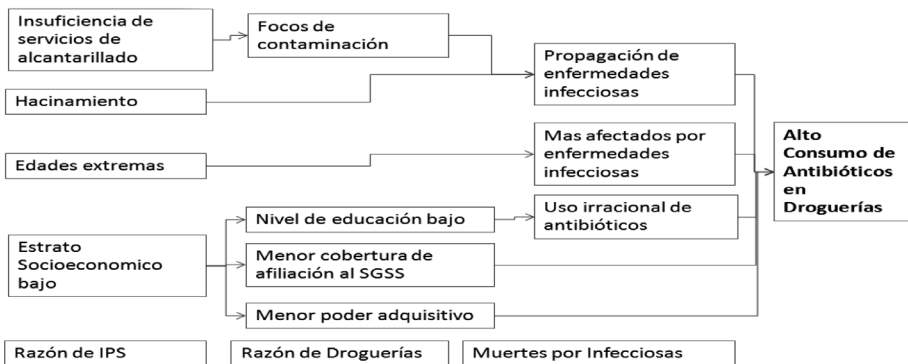
También se han realizado estudios que pretenden evaluar la relación entre el consumo de antibióticos con variables climatológicas, encontrando resultados que confirman su asociación (98).

## 1.6. Modelo teórico

El marco teórico que guía el presente estudio se basa en dos componentes, uno relacionado con el comportamiento espacial y el otro con el comportamiento temporal del consumo de antibióticos. El consumo de antibióticos se ha asociado con la frecuencia de enfermedades infecciosas, por eso los modelos teóricos aquí planteados se fundamentan en el aumento de la propagación de este tipo de enfermedades, como a continuación se describe.

### 1.6.1. Modelo espacial del consumo de antibióticos

El modelo que pretende explicar el comportamiento diferencial del consumo de antibióticos según áreas geográficas se basa en aspectos sociodemográficos de cada comuna como unidad de análisis. Algunos estudios relacionan el consumo de antibióticos con variables tales como la edad (94-96), el nivel socioeconómico (94-96), el nivel educativo (95), el nivel educativo (profesional por ej.) y los centros de salud por habitantes (95, 96), la tasa de mortalidad (94, 95), el hacinamiento (94), la densidad de la población (95), entre otros. No obstante, el modelo desarrollado en este proyecto incluye las siguientes variables sociodemográficas (**Figura 4**):



**Figura 4.** Modelo de trabajo sobre el consumo de antibióticos relacionado con el componente espacial.

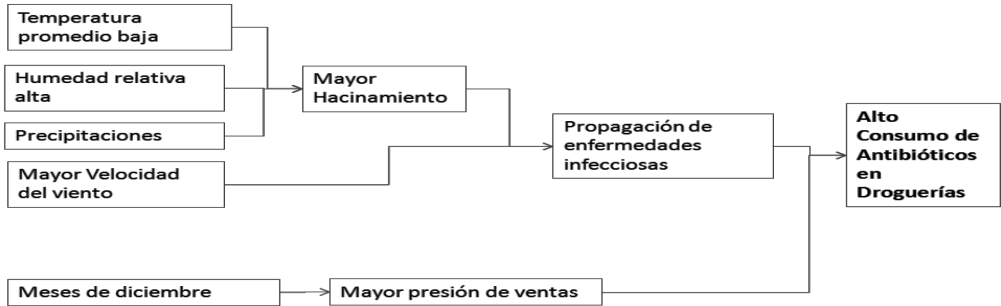
**Fuente:** Elaboración propia (2017).

Las condiciones de hacinamiento pueden favorecer la propagación de enfermedades infecciosas, que a su vez pueden relacionarse con el mayor consumo de antibióticos. En este estudio se estimará como variable proxy para el hacinamiento la densidad de habitantes (habitantes/área) y la razón de habitantes/vivienda. Se ha encontrado que los niños y los adultos mayores son la población más afectada por enfermedades infecciosas y que por ser población vulnerable, la preocupación por atender sus afecciones es mayor, es decir para esta población existe una preocupación global mayor por tratarles más oportunamente con medicamentos como los antibióticos en caso de que los requieran.

En comunas con habitantes de nivel de educación en promedio más alto, probablemente tendrán mayor conocimiento de la importancia del uso racional de antibióticos y por ende su adquisición en droguerías sea más reducida. Se esperaría que las comunas de niveles económicos extremos tengan consumos de antibióticos menores que los de niveles intermedios. Los de mayores niveles económicos (por el mayor nivel educativo y quizás porque en estos se encuentren en mayor proporción profesionales del área de la salud) puede ser una población cautelosa en el consumo de estos medicamentos; además con una alto porcentaje de afiliación a sistemas de salud y por ende probablemente con menor tendencia a la compra de estos medicamentos en droguerías; será entonces una población relativamente de bajo consumo. Por otro lado, las comunas de bajo nivel económico, a pesar de que por su menor nivel de educación sean más proclives al uso irracional de estos medicamentos, su situación económica probablemente no les permitan la compra de estos medicamentos de forma muy frecuente.

Una insuficiente cantidad de servicios de alcantarillado en una comuna puede aumentar las probabilidades de que las personas eliminen inadecuadamente sus residuos, conllevando a posibles focos de contaminación, lo que a su vez aumenta el riesgo de propagación de enfermedades infecciosas, que a su vez puede desencadenar en aumento del consumo de antibióticos. Para este caso en el presente trabajo se evaluará esta situación con la variable de servicios de alcantarillado. Cabe anotar que esta variable no ha sido evaluada en otros estudios revisados.

## Modelo temporal del consumo de antibióticos



**Figura 5.** Modelo de trabajo sobre el consumo de antibióticos relacionado con el componente temporal.

**Fuente:** elaboración propia (2017).

Los cambios climatológicos que ocurren a lo largo del tiempo influyen en la frecuencia de enfermedades infecciosas, dependiendo la magnitud del impacto del cambio climático, de las condiciones locales, la ecología y la epidemiología específica de las enfermedades. Los brotes de ciertas enfermedades infecciosas en el aire, como la gripe, el resfriado común, si es invasiva meningocócica y el virus sincitial respiratorio humano (VSR) en niños, normalmente se producen durante la temporada de invierno en regiones. No obstante, este patrón estacional es más probable debido a la conducta humana, por ejemplo más personas en hacinamiento en el interior durante el invierno, que a variables climatológicas específicas (99). También se esperaría que ciertos meses del año el consumo de antibióticos aumente en relación con el aumento de las lluvias, la temperatura ambiental o la humedad relativa (56, 94, 96, 100).

Otro aspecto temporal, pero que no necesariamente está relacionado con el clima, puede ser la presión de ventas en ciertas temporadas del año. Se podría esperar que por situaciones de expectativas de venta se presente en el mes de diciembre mayor consumo de estos medicamentos, es decir la presión por las ventas a los vendedores de droguería puede incidir en que estos a su vez, influyan en la propensión de las personas para adquirir estos medicamentos.