UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PUBLICA
PROGRAMA DE DOCTORADO
MEDICAMENTOS, ALIMENTACION Y SALUD PUBLICA

ANALISIS DEL CONSUMO Y ESTABLECIMIENTO DE INDICADORES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA UTILIZACION DE ANTIBIOTICOS EN EL HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA

Tesis presentada por

Lilia Maily Rosales Pernía

Para optar al grado de

DOCTOR EN FARMACIA

DIRECTORES

Dr. Miguel Angel Asenjo

Dr. Josep Ribas Salas

Barcelona - 2005

DEDICATORIA

LILIA: COLOQUE UD. LA DEDICATORIA.

RECONOCIMIENTO

LILIA: COLOQUE UD. LOS AGRADECIMIENTOS (INSTITUCIONES, ORGANISMOS, PERSONAS…).

PARA EL INDICE A CONTINUACION LE DEJE DOS PAGINAS PARA LA INTRODUCCION EN LA NUMERACION. DEBE UD., ASI MISMO, UNA VEZ QUE HAYA INCORPORADO LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES, MODIFICAR EL NUMERO DE PAGINA ASIGNADO A LA SECCION DE RECOMENDACIONES Y ANEXOS.

INDICE GENERAL

DEDICATORIA ii

RECONOCIMIENTO iii

INDICE GENERAL iv

LISTA DE CUADROS viii

LISTA DE GRAFICOS x

LISTA DE FIGURAS xii

RESUMEN xiv

ABREVIATURAS xv

INTRODUCCION 1

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACION 3

1.1. Planteamiento del Problema 3

1.2. Hipótesis 13

1.3. Objetivos 15

1.3.1. Objetivo General 15

1.3.2. Objetivos Específicos 15

1.4. Justificación de la Investigación 16

1.5. Importancia del Estudio 18

CAPITULO II: MARCO TEORICO 21

2.1. Antecedentes 21

2.1.1. Estudios de Utilización realizados a Nivel Mundial y en España 21

2.1.2. Proyectos encaminados a medir el Uso de los Antimicrobianos 26

2.2. Bases Teóricas 28

2.2.1. Concepto de Antibiótico 30

2.2.2. Resistencia Antimicrobiana 30

2.2.3. Infección Nosocomial o Intrahospitalaria 34

2.2.4. Clasificación de Medicamentos 39

2.2.5. Estrategias de Actuación para Mejorar el Uso de los Antimicrobianos 44

CAPITULO III: MARCO METODOLOGICO **65**

3.1. Ambito de Estudio 65

3.2. Diseño del Estudio 66

3.3. Variables del Estudio 66

3.4 Clasificación de los Antibióticos 67

3.4.1. Definición 67

3.4.2. Clasificación ATC y Familias 68

3.5. DDDs/100 Estancias-Día 73

3.5.1. Definición 73

3.5.2. Cálculo del Consumo de Antibióticos del Hospital Clínic Provincial de Barcelona mediante las DDDs/100 Estancias-Día (Años 1997-2001) 74

3.5.3. Estudio Comparativo del Consumo de Antibióticos en DDDs/100 Estancias-Día entre Hospitales Regionales Españoles (HRE) y Todos los Hospitales Españoles (THE) 79

3.6. Consumo de Antibióticos en Unidades y Costo 88

3.6.1. Definición 88

3.6.2. Unidades 88

3.6.3. Costo (Precio Venta) 89

3.6.4. Análisis Estadístico 89

3.7. Prevalencia de la Medicación con ATB 91

3.7.1. Objetivo y Definición 91

3.7.2. Recopilación, Registro y Procesamiento de la Data 91

3.7.3. Análisis Estadístico 94

3.8. Resistencia Microbiana a los ATB 96

3.8.1. Obtención y Registro de Datos 96

3.8.2. Análisis Estadístico 97

CAPITULO IV: RESULTADOS **99**

4.1. DDDs/100 Estancias-Día 100

4.2. Consumo de Antibióticos en Unidades y Costo 130

4.3. Prevalencia de la Medicación con ATB 140

4.4. Resistencia Microbiana a los ATB 145

CONCLUSIONES **153**

RECOMENDACIONES **158**

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS Y DOCUMENTALES **160**

ANEXOS **192**

ANEXO A
ESTRATEGIAS DE INTERVENCION PARA MEJORAR EL USO DE LOS ANTIBIOTICOS EN EL HOSPITAL CLINIC PROVINCIAL DE BARCELONA 192

ANEXO B
DATA BRUTA PARA EL ANALISIS ESTADISTICO 206

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Clasificación ATC de la Especialidad Farmacéutica Tienam..... 41

Cuadro 2. Programas, Medidas y Acciones para evitar las Resistencias a los Antimicrobianos 50

Cuadro 3. Ejemplos de Rotación Cíclica de Antibióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos..... 56

Cuadro 4. Ejemplos de Terapias Combinadas con Antimicrobianos 62

Cuadro 5. Serie Temporal utilizada en el Estudio de Prevalencia..... 95

Cuadro 6. Cuadro Resumen de Descriptores del Consumo Agregado en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos por Vía Oral y Parenteral en los Tres Grupos de Hospitales (1997-2001)..... 100

Cuadro 7. Análisis de Varianza Unidireccional del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1997) 102

Cuadro 8. Análisis de Varianza Unidireccional del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1998) 103

Cuadro 9. Análisis de Varianza Unidireccional del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1999) 104

Cuadro 10. Análisis de Varianza Unidireccional del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 2000) 105

Cuadro 11. Análisis de Varianza Unidireccional del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 2001) 106

Cuadro 12. Análisis de Varianza No Paramétrico para Muestras Relacionadas de Friedman, del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos entre los Cinco Años del Período 1997-2001 (HCP) 108

Cuadro 13. Análisis de Varianza No Paramétrico para Muestras Relacionadas de Friedman, del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos entre los Cinco Años del Período 1997-2001 (HRE) 109

Cuadro 14. Análisis de Varianza No Paramétrico para Muestras Relacionadas de Friedman, del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos entre los Cinco Años del Período 1997-2001 (THE)..... 110

Cuadro 15. Cuadro Resumen de Descriptores del Consumo Agregado en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (1997-2001), según Familias de Antibióticos..... 111

Cuadro 16. Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1997-2002, en Unidades y Costo, según Familias 130

Cuadro 17. Análisis de Varianza de Friedman del Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1997-2002, en Unidades 133

Cuadro 18. Análisis de Varianza de Friedman del Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1997-2002, en Costo (Euros) 134

Cuadro 19. Análisis de Varianza de Friedman del Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1998-2002, en Unidades 134

Cuadro 20. Análisis de Varianza de Friedman del Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1998-2002, en Costo (Euros) 135

Cuadro 21. Media de Resistencia a los Antibacterianos agrupada por Año y Familia de Antibióticos, 1997-2004 145

Cuadro 22. Análisis de Varianza de Friedman para Diferencias en la Resistencia ATB a Gram Negativos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 1997-2002 147

Cuadro 23. Análisis de Varianza de Friedman para Diferencias en la Resistencia ATB a Gram Positivos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 1997-2002 148

LISTA DE GRAFICOS

Gráfico 1. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1997)..... 103

Gráfico 2. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1998)..... 104

Gráfico 3. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1999)..... 105

Gráfico 4. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 2000)..... 106

Gráfico 5. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 2001)..... 107

Gráfico 6. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Cinco Años del Período 1997-2001 (HCP) 108

Gráfico 7. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Cinco Años del Período 1997-2001 (HRE) 109

Gráfico 8. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Cinco Años del Período 1997-2001 (THE) 110

Gráfico 9. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Período 1997-2001, según Grupos de Hospitales y Familias 118

Gráfico 10. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Período 1997-2001, según Grupos de Hospitales y Clasificación ATC 119

Gráfico 11. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el HCP, según Año y Familias 121

Gráfico 12. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el HCP, según Año y Clasificación ATC 122

Gráfico 13. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Grupo HRE, según Año y Familia 123

Gráfico 14. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Grupo HRE, según Año y Clasificación ATC 124

Gráfico 15. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Grupo THE, según Año y Familia 125

Gráfico 16. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Grupo THE, según Año y Clasificación ATC 126

Gráfico 17. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en Todos los Hospitales analizados, según Año y Familia 127

Gráfico 18. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en Todos los Hospitales analizados, según Año y Clasificación ATC 128

Gráfico 19. Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1998-2002, en Unidades, según Familias 137

Gráfico 20. Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1998-2002, en Costo, según Familias..... 138

Gráfico 21. Gráfico de Autocorrelaciones de la Serie Temporal de Datos de Prevalencia de Medicación con Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 2000-2004..... 140

Gráfico 22. Gráfico de Autocorrelaciones Parciales de la Serie Temporal de Datos de Prevalencia de Medicación con Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 2000-2004 141

Gráfico 23. Serie Temporal de la Prevalencia de Medicación con Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 2000-2004..... 142

Gráfico 24. Serie Temporal de los Pacientes Antendidos con Tratamiento de Antibióticos y de los Pacientes Totales Atendidos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 2000-2004 143

Gráfico 25. Resistencia ATB a Gram Negativos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, según Familia ATB, 1997-2002 149

Gráfico 26. Resistencia ATB a Gram Negativos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, según Familia ATB, 1997-2002 150

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de decisión para la actuación del farmacéutico en un programa de terapia secuencial..... 61

Figura 2. Base de datos de la SEFH para la Introducción de Datos para el Cálculo de las DDDs/100 Estancias-Día..... 76

Figura 3. Forma de Presentación de los Resultados Obtenidos de las DDDs/100 Estancias-Día en la Base de Datos de la SEFH 77

Figura 4. Plantilla Excel para la Introducción de Datos para la Obtención de las DDDs/100 Estancias-Día del Hospital Clínic Provincial de Barcelona..... 78

Figura 5. Hoja de Datos generada a partir de la Base de Datos Access para la realización del Estudio Comparativo de las DDDs/100 Estancias-Día entre THE, HRE y HCP (1997-2002)..... 82

Figura 6. Formato Access para el Registro de la Data requerida para realizar el Estudio Comparativo de las DDDs/100 Estancias-Día entre THE, HRE y HCP..... 83

Figura 7. Ejemplo de Hoja de Datos utilizada para la realización del Estudio de Prevalencia..... 93

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PUBLICA
PROGRAMA DE DOCTORADO

ANALISIS DEL CONSUMO Y ESTABLECIMIENTO DE INDICADORES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA UTILIZACION DE ANTIBIOTICOS EN EL HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA

Autor: Lilia Maily Rosales Pernía
Tutores: Dr. Miguel Angel Asenjo
Dr. Josep Ribas Salas
Año: 2005

RESUMEN

En este trabajo se estudia retrospectivamente la utilización de antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona (HCP). El estudio se descompone en cuatro sub-estudios complementarios, a saber: (a) Comparación, en el período 1997-2001, del consumo de Antibióticos (ATB) mediante las DDDs/100 estancias día de los antibióticos utilizados en el HCP, respecto a 57 Hospitales Españoles (THE) de diferente categoría y cinco Hospitales Regionales Españoles (HRE); (b) Determinación, en el período 1998-2002, del consumo de los antibióticos utilizados en el HCP mediante unidades consumidas y costo de las mismas; (c) Utilización, en el período 2000-2004, de antibióticos, en términos de prevalencia en el HCP; (d) Establecimiento, en el período 1997-2002, de factor de causalidad entre el consumo de grupos de antibióticos y resistencias microbianas a los mismos, tanto a Gram Positivos como a Gram Negativos. El estudio fue realizado en el Servicio de Farmacia del HCP, el cual es un hospital tipo C (alta tecnología), regional, con una capacidad aproximada de 850 camas. Se utilizó la clasificación ATC (Clasificación Anatómica Terapéutica Química) y unos parámetros cuantitativos adecuados. Se trabajó con Análisis de Varianza, Análisis de Series Temporales y Correlaciones, técnicas que permitieron determinar la inexistencia de diferencias o relaciones funcionales estadísticamente significativas entre ninguna de las variables del estudio, ni entre los grupos de hospitales incluidos en la investigación. Por lo tanto, de los resultados obtenidos a lo largo del presente estudio, cabe concluir que en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona se le está dando un uso adecuado a los antimicrobianos.

ABREVIATURAS

LILIA: ESCRIBA UD. LA LISTA DE ABREVIATURAS.

INTRODUCCION

La utilización de antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona constituye un capítulo relevante en la farmacoterapia de los enfermos ingresados y gran impacto en el presupuesto económico del hospital. En los últimos años y a raíz de la aparición de nuevos fármacos, este grupo ha pasado a ser uno de los que mayor gasto genera en el hospital. Además, su uso indiscriminado puede provocar aparición de efectos adversos, errores de medicación, resistencias bacterianas y, como consecuencia, la aparición de infecciones nosocomiales que repercuten desfavorablemente en la salud de los pacientes, aumentando las tasas de mortalidad y trayendo como consecuencia gastos innecesarios para el hospital.

Por otro lado, la resistencia microbiana a los antibióticos, constituye una preocupación universal que ha sido tratada por diversos gobiernos a través de sus Departamentos de Sanidad o sus Agencias de Salud, los cuales han auspiciado la realización de estudios para conocer la magnitud del problema y la elaboración de recomendaciones y normativas encaminadas a reducir sus dimensiones. Diversos estudios han demostrado la existencia de correlación entre la utilización de antibióticos y la resistencia microbiana a los mismos, de tal suerte que a mayor consumo de ATB, mayor resistencia, y viceversa.

En tal sentido, resulta interesante determinar si en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona existe un consumo significativamente mayor de antibióticos que en otros hospitales españoles y, de ser así, si se presenta resistencia antimicrobiana como consecuencia de dicho consumo. La confirmación de estos fenómenos indicaría la necesidad de introducir correctivos que permitiesen reducir el consumo de ATB, obedeciendo a parámetros más ra-

cionales y, consecuentemente, atacar el problema de la resistencia antimicrobiana.

Con el objeto de describir estadísticamente el consumo de antibióticos en el HCP, se procedió a realizar un estudio comparativo entre el consumo en dosis diaria definida por 100 estancias/días (DDDs) a lo largo del período 1997-2001 entre el HCP, 5 hospitales regionales españoles y 57 hospitales generales españoles. También se realizó un estudio del consumo en Unidades y Costo durante el período 1998-2002, así como un estudio de prevalencia de casos medicados con ATB en relación al total de pacientes atendidos en el HCP entre 2000 y 2004. Por último, se realizó un estudio en el período 1997-2002 de correlación entre el consumo/utilización de ATB en el HCP y la resistencia microbiana observada.

El presente trabajo de investigación podría marcar el inicio de diversos estudios para el mejoramiento en la utilización de los antimicrobianos, así como influir en la toma de conciencia por parte del equipo sanitario hacia el buen uso de los mismos y, sobre todo, contribuir al trabajo en conjunto de todos los profesionales sanitarios para la consecución de un programa ejemplar de racionalización en el uso de los antimicrobianos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona.

Con el fin de facilitar la presentación de sus diferentes contenidos, este trabajo se divide en cuatro capítulos. En el Capítulo I, se plantea el problema de investigación, se formulan los objetivos y la justificación del estudio. En el Capítulo II, se expone las bases teóricas que orientan el análisis e interpretación de los resultados. En el Capítulo III se explica la metodología de investigación utilizada a fin de cubrir los objetivos trazados. Por último, el Capítulo IV abarca la presentación, análisis y discusión de los resultados de la investigación. El trabajo finaliza con las respectivas conclusiones y recomendaciones derivadas del estudio.

CAPITULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1. Planteamiento del Problema

Después de haber causado la muerte de millones de seres humanos a lo largo de la historia de la Humanidad, las infecciones lograron ser controladas gracias al descubrimiento de los antibióticos, al punto de que en los años 80 del siglo XX llegó a hablarse de una victoria prácticamente total frente a las infecciones por microorganismos (Fernández Roblas, 1999 2 /id). Tanto en la profesión médica como entre la población general se fue creando la sensación de que las enfermedades infecciosas podían ser vencidas definitivamente en un corto período de tiempo (García de Lomas, 1977 10 /id).

El descubrimiento e introducción en la práctica clínica de los antibióticos, así como su posterior uso en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, supusieron una revolución médica sin precedentes. Se han identificado cientos de antibióticos, llevados a la etapa en que tienen utilidad en la terapéutica de enfermedades infecciosas (García Sánchez, 1999 11 /id).

No obstante, pronto empezó a percibirse que los microorganismos podían volverse resistentes a los antimicrobianos, fenómeno conocido bajo la denominación de *resistencia antimicrobiana*, el cual obedece a que los microorganismos aprenden continuamente a evitar ser lesionados por los antibióticos mediante la síntesis de compuestos refractarios a su inactivación. De allí la necesidad permanente de producir nuevas moléculas que escapen de

estos mecanismos de resistencia bacterianos y que al mismo tiempo conserven o mejoren su actividad antimicrobiana (García de Lomas, 1977 10 /id).

En el logro de ese objetivo, los antibióticos han mostrado diferencias notables en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en sus espectros antibacterianos y en sus mecanismos de acción. Los conocimientos de los mecanismos moleculares de la réplica bacteriana, de hongos y virus han facilitado la obtención racional de compuestos que interfieren en los ciclos vitales de microorganismos (Sabín Rolando, 2004 15 /id; Yagüe A., 2002 14 /id).

Hoy en día se considera a los antimicrobianos como uno de los avances más importantes que la investigación farmacológica ha aportado para mejorar el nivel de salud. Sin embargo, no es nada fácil conseguir la utilización adecuada de estos fármacos, justamente para prevenir o, cuando menos, minimizar el efecto de la resistencia antimicrobiana, al igual que para ahorrar costos al sistema de salud pública.

El uso de los antimicrobianos es un problema mundial que afecta en especial a los países en vías de desarrollo. Tal situación se ha derivado de una sobreutilización de estos medicamentos, así como de factores importantes como (World Health Organization, 1998 12 /id):

- Falta de información periódica por instituciones acreditadas de los perfiles farmacoterapéuticos de los antimicrobianos.

- Falta de comunicación periódica a los médicos prescriptores de recomendaciones de consenso sobre aspectos diagnósticos y terapéuticos de las infecciones comunitarias.

- Falta de acceso de los médicos al diagnóstico microbiológico y a los

datos locales sobre la resistencia bacteriana.

La resistencia bacteriana es un fenómeno intrínseco, por tanto antiguo, que se evidenció desde la incorporación de los primeros antimicrobianos (World Health Organization, 1998 12 /id) en el tratamiento de las infecciones, dándose a conocer desde la conferencia en 1985 de Nairobi sobre el uso racional de medicamentos por la Organización Mundial de la Salud (OMS); ahora se incorpora en todas las políticas y programas esenciales sobre medicamentos (Fridkin, 1999 18 /id; Hospital Infections Program, 1999 17 /id; Rasamoelisoa JM, 1999 169 /id).

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en una preocupación importante, un problema mundial (Solé López, 2004 57 /id; Rasamoelisoa JM, 1999 169 /id) que ha recibido mucha atención por parte del equipo médico y por la comunidad, hasta el punto de pensarse en el diseño de estrategias para contener el mal uso de los antimicrobianos y, por consiguiente, disminuir las resistencias a los mismos, especialmente en áreas donde se hace más evidente este uso inadecuado por factores intrínsecos, como son las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIS) (Alós L., 1997 19 /id; Alfred S., 2001 21 /id; World Health Organization, 2000 20 /id; Polk R., 2002 24 /id; Fridking, 1999 45 /id; Kollef, 2003 37 /id; Hanberger, H. 2001 54 /id; Lang A., 2001 53 /id; Rice, 2001 52 /id; Petersen, I.S., 1999 171 /id).

Al respecto y como ejemplo de esta problemática, se puede señalar un estudio realizado por el Iowa Hospitals and Clinics. En dicho estudio se observó que al inicio del período (1978-1992) un 23% de los pacientes internados recibían algún tipo de antibióticos, mientras que en 1992 esta cifra se elevó al 44%. Durante el mismo período aumentó siete veces el consumo de vancomicina, aumentando también el número de hemocultivos positivos, secundarios a bacteriemias nosocomiales (Laurie L. Briceland, 2001 23 /id).

Existen estudios previos en donde se destaca la importancia de las medidas para controlar los problemas relacionados con la resistencia. Uno de ellos es un estudio hecho por Bamberger y Dahl (Bamberger, 1992 25 /id), en donde se adoptó políticas de restricción encaminadas a disminuir la resistencia de *Enterobacter Cloacae* y *Pseudomona Aureoginosa* en seis meses. También en los Estados Unidos se llevó a cabo un estudio sobre prevalencia de resistencia en 23 hospitales generales usando dos estrategias de evaluación, encontrándose que hubo una alta prevalencia de resistencia para microorganismos productores de infección nosocomial (Nataliya V.Volkova, 2002 29 /id), lo cual es compartido por otros autores (Diekema, D.J., 2001 30 /id; Fridkin, S.K., 1999 32 /id; Low, D.E., 2002 31 /id).

Uno de los aspectos más evidentes en la aparición y el continuo incremento de las resistencias es que ambos hechos se asocian al amplio uso de antimicrobianos (Organización Mundial de la Salud, 2001 26 /id; Haley, 1985 27 /id; Rice, 1996 28 /id; Rasamoelisoa, J.M., 1999 169 /id). Esto es apoyado por la OMS (Organización Mundial de la Salud, 2001 26 /id).

Sin embargo, otros autores señalan que no existe relación alguna entre el uso de antimicrobianos y la resistencia antimicrobiana, debido a que existen factores que pueden influir, incluidos los relacionados con el organismo, el huésped y el modo de empleo de cada medicamento.

Estas controversias se derivan de la combinación de un uso excesivo de antimicrobianos que se hace en muchas partes del mundo, en particular para combatir infecciones menores, un uso incorrecto de los mismos por falta de acceso a un tratamiento apropiado, y su infrautilización debida a falta de recursos financieros para finalizar los tratamientos. Es obvio que no existe una causa única que permita dar cuenta del uso inapropiado de los antibióticos en el mundo (García de Lomas, 1977 10 /id).

En todo caso, lo que sí está claro es que la resistencia antimicrobiana no tiene por qué resolverse mediante el largo proceso de elaboración permanente de nuevos compuestos antimicrobianos (Abecia, 2000 33 /id), pudiendo contrarrestarse mediante la utilización racional de los mismos.

Es por eso que en los hospitales es importante desarrollar sistemas integrados para mejorar el uso de los antimicrobianos, reducir la incidencia y la propagación de las infecciones hospitalarias (nosocomiales) y tomar decisiones de índole terapéutica y de suministro; para lo cual será preciso capacitar a personal responsable y asignar recursos para una vigilancia eficaz, para la lucha contra las infecciones y para el apoyo terapéutico (Cunha BA, 2002 55 /id).

Las infecciones continúan representando en la actualidad un importante problema de salud por su morbimortalidad, muestran una tendencia emergente y tienen implicaciones económicas importantes para el sistema sanitario. Muy a pesar de los importantes progresos alcanzados en el conocimiento de su epidemiología, etiología, patología, profilaxis y tratamiento, las infecciones continuarán teniendo una prevalencia elevada (Domínguez Gil Hurlé, 1999 8 /id; Guven, 2002 16 /id), por lo que es necesario realizar una monitorización del uso de los antimicrobianos en las instituciones hospitalarias, mediante estudios especiales que permitan realizar un diagnóstico del consumo de los mismos y, en caso procedente, establecer las medidas correctivas necesarias; estos estudios son denominados “Estudios de Utilización de Medicamentos” (EUM), que son un caso particular de los más amplios estudios de prescripción y consumo de medicamentos, los cuales comprenden el análisis de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Estos estudios forman parte de una disciplina

de la farmacología conocida como fármacoepidemiología (Martínez Sanz, 2001 89 /id).

El objetivo general de los EUM es la consecución de una práctica terapéutica óptima, siendo sus objetivos específicos los siguientes (Arnau, J.M., 1995 91 /id; García, R., 200 92 /id; Martínez Sanz, 2001 89 /id):

- Descripción de la Utilización de los Medicamentos (UM).
- Valoración cualitativa de los datos obtenidos, para identificar posibles problemas.
- Intervención sobre los problemas identificados

Los EUM pueden ser diseñados, organizados y realizados por los propios prescriptores, en ocasiones como un "control de calidad interna", o bien por profesionales sanitarios sin una relación directa con la prescripción, en ocasiones como "control de calidad externo" (Arnau, J.M., 1991 94 /id; Arnau, J.M., 1995 91 /id; García, R., 200 92 /id; Laporte, J.R., 1993 93 /id).

Estos estudios han surgido hace algunas décadas, como consecuencia de resultados obtenidos sobre el mal uso de los antibióticos y medicamentos en general, en donde se observa un aumento muy significativo en el consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario (Altamiras, 2004 95 /id; Paradela Díaz, Manuel, 2000 133 /id). Es por ello que los EUM tienen como objetivo la mejora de la terapéutica farmacológica en el ámbito asistencial, residiendo su interés en los siguientes tres puntos fundamentales (Vallano, A., 2003 96 /id; Pastor, 2002 97 /id):

- Determinar el costo de las necesidades farmacéuticas de la comunidad.

- Analizar las posibles áreas de prescripciones innecesarias.

- Descubrir cualquier aumento de morbilidad iatrogénica y formar una base sólida.

En España, más de un tercio de los pacientes hospitalizados reciben antiinfecciosos. Esto ha sido reflejado por varios autores según los cuales este grupo terapéutico es utilizado en aproximadamente un 20-50% de todo el arsenal terapéutico (Iñesta, 1989 98 /id; Arnau, J.M., 1985 99 /id; Anónimo, 1988 100 /id; Arnau, J.M., 1990 101 /id; Arnau, J.M., 1991 102 /id; Altimiras, J., 1992 103 /id; Pla, 1995 104 /id), representando alrededor de un 30% del gasto en medicamentos. Por esta razón, es necesario tomar medidas a la hora de seleccionar dentro del grupo de los antimicrobianos el idóneo, además de que debe realizarse una evaluación exhaustiva al momento de seleccionar los antibióticos a utilizar en el hospital, mediante:

- Estudios de prescripción de medicamentos no incluidos en la Guía Fármacoterapéutica.

- Elaboración de protocolos terapéuticos.

- Estudios intrahospitalarios de Utilización de Medicamentos, expresada en Dosis Diaria Definida (DDD) y en unidades de consumo (cantidad y costo).

Existe una gran variedad de métodos para estudiar el uso de antibióticos, incluyendo las guías nacionales e internacional de adherencia, así como evaluaciones del uso de los antimicrobianos, reportes de análisis microbiológicos para facilitar el uso de antimicrobianos, órdenes de antibióticos, órdenes automatizadas, programas educacionales y promocionales. Sin embargo, los EUM son los que mejor proporcionan información acerca del consumo de

los antibióticos y, por tanto, acerca de su uso (Capellà, D., 1993 105 /id).

Son varios los programas, asociaciones, grupos y compañías que se han instaurado para el estudio de utilización de medicamentos, en especial de los antibióticos. Dichos programas se mencionan a continuación y en ellos se trabaja en la actualidad en pro de la racionalización del uso de los medicamentos:

- DURG-España (Grupo español de estudios de utilización de medicamentos).
- EURO DURG (Grupo europeo de estudios de utilización de medicamentos).
- DURG-LA (Grupo latinoamericano de estudios de utilización de medicamentos).
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology (Centro colaborador de la OMS que define las dosis diarias definidas, clasificación ATC/DDD).
- IMS HEALTH (Compañía privada de estudios y análisis del negocio de las ventas en el mercado farmacéutico).

Los EUM pueden clasificarse de diversas formas según sea el objetivo a alcanzar, es decir, si el objetivo es obtener información cuantitativa (cantidad de medicamento vendido, prescrito, dispensado o consumido) o cualitativa (calidad terapéutica del medicamento vendido, prescrito, dispensado o consumido) (Gross, F., 1981 106 /id; Capellà, D., 1993 105 /id; Buston, U.E., 1992 107 /id).

Según Laporte, J.R. (1993 93 /id), los EUM tienen una clasificación am-

plia. A efectos del presente estudio, no obstante, interesa destacar únicamente dos de sus modalidades principales: los estudios de consumo y los estudios de prevalencia/incidencia.

Según Alós et al (Alós, 2004 108 /id), la posibilidad de medir el consumo de antimicrobianos en la población es una manera de evaluar la aparición de resistencias y su utilización justificada o no; tal como demostraron Sépala et al (Seppala, 2004 109 /id), también puede ser una manera de evaluar la eficacia de las recomendaciones nacionales que se consideren, tal como hizo este grupo finlandés reduciendo el consumo nacional de macrólidos durante un número de años y midiendo posteriormente sus consecuencias en la reducción de las resistencias a este subgrupo terapéutico para determinados microorganismos.

En la ejecución de estudios de utilización de medicamentos se requiere que con los datos obtenidos, para poder ser comparables, se utilice (Capellà, D., 1993 105 /id; Seppala, 2004 109 /id; Dukes, M.N.G., 1993 110 /id; Spooner, C.H., 2000 111 /id; Bergman, U., 1998 112 /id):

- Una clasificación uniforme de las especialidades farmacéuticas, aplicables en todos los países y estables en el tiempo, para sistematizar y comparar los datos obtenidos.

- Parámetros de medida cuantitativos adecuados.

Para tal fin, en 1979, la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó las líneas maestras para llevar a cabo estudios sobre medicamentos bajo el nombre de Studies in Drug Utilization (SDU), con la colaboración del Drug Research Utilization Group (DRUG), que funcionaba como grupo de estudio sobre la utilización de medicamentos desde 1969 y en el que participan 14 países. En 1982 apareció la segunda

edición del Nordic Statistics on Medicines, que constituye una fuente de referencia importante para realizar estudios de consumo de medicamentos (Nordic Statistics on Medicines, 2004 113 /id).

En cuanto a los estudios de prevalencia e incidencia con antibióticos, los mismos proporcionan datos importantes acerca del uso o mal uso de los antimicrobianos, facilitando la toma de decisiones para la implementación de medidas correctivas para mejorar el uso de los mismos.

De forma general, el término incidencia está relacionado con nuevos casos que se presentan de una determinada enfermedad o problema en un grupo o comunidad, en un cierto período; por su parte, los estudios de prevalencia son aquellos que frecuentemente se utilizan para estudiar el uso de los antimicrobianos, pudiendo considerarse como estudios descriptivos cuando el objetivo no es evaluar una hipótesis de trabajo. Pueden clasificarse también como estudios de asociación simple cuando es posible vincular los hallazgos obtenidos con atributos poblacionales (Scott K. Frodking, 2002 144 /id).

1.2. Hipótesis

En el presente estudio interesa analizar el consumo y establecer indicadores para el seguimiento de la utilización de antibióticos (ATB) en el Hospital Clínic de Barcelona, con el objeto de determinar si en esa institución se le está dando un uso adecuado a los antimicrobianos y, en caso necesario, recomendar estrategias para mejorar dicha utilización.

Para ello se llevó a cabo los siguientes estudios complementarios, en forma retrospectiva para el período 1997-2002:

- Estudio descriptivo del consumo en Dosis Diaria Definida (DDD), unidades (cantidad) y PVL (precio venta laboratorio) de los ATB en el Hospital Clínic de Barcelona.

- Estudio comparativo del consumo de ATB mediante las DDDs/100 estancias día de los antibióticos utilizados en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona (HCP), respecto a cincuenta y siete (57) Hospitales Españoles (THE) de diferente categoría y cinco (5) Hospitales Regionales Españoles (HRE). Este estudio se llevó a cabo bajo la *hipótesis descriptiva* de que el consumo de ATB en el Hospital Clínic de Barcelona es mayor, en términos relativos, que en los hospitales regionales y españoles en general, denotando ello una inadecuada utilización de estos medicamentos.

- Estudio correlacional entre el consumo de grupos de antibióticos y las resistencias antimicrobianas a los mismos observadas en el Hospital Clínic de Barcelona. Este estudio se llevó a cabo bajo la *hipótesis explicativa* de que la utilización de antibióticos determina la resistencia antimicrobiana observada retrospectivamente en el Hospital Clínic de Barcelona durante el período 1997-2002.

- Estudio de prevalencia de casos tratados con antibióticos en el Hospital Clínic de Barcelona en relación al total de casos tratados durante el período de estudio.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Estudiar retrospectivamente la utilización de antibióticos en el Hospital Clínic de Barcelona durante el período 1997-2002, estableciendo indicadores para su seguimiento, así como las acciones de mejora pertinentes.

1.3.2. Objetivos Específicos

1. Comparar el consumo de Antibióticos (ATB) mediante las DDDs/100 estancias día de los antibióticos utilizados en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona (HCP), respecto a cincuenta y siete (57) Hospitales Españoles (THE) de diferente categoría y cinco (5) Hospitales Regionales Españoles (HRE).

2. Determinar el consumo de los antibióticos utilizados en el HCP mediante unidades consumidas y costo de las mismas.

3. Establecer indicadores de utilización de antibióticos, en términos de prevalencia.

4. Establecer factor de causalidad entre el consumo de grupos de antibióticos y resistencias microbianas a los mismos.

5. Proponer acciones de mejora en la utilización de antibióticos para el Hospital Clínic de Barcelona.

1.4. Justificación de la Investigación

La realización de estudios transversales para el conocimiento de la utilización intrahospitalaria de antibióticos en hospitales particularmente en el Hospital Clínic de Barcelona, puede formar parte de la evaluación del uso de los antibióticos que representa la última fase del programa de selección de medicamentos. Dichos estudios deben estar supervisados por el Comité de Infecciones junto al Comité de Farmacia y Terapéutica del hospital.

De tal manera que el realizar un estudio de utilización de antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona con la finalidad de analizar la utilización y consumo de antibióticos y compararla con la de otros hospitales españoles podría proporcionar información valiosa para establecer indicadores de calidad, consumo y gasto, que permitan dar un mejor uso a este grupo de medicamentos, el cual es utilizado en un alto porcentaje en todos los hospitales.

En consecuencia, la utilización de antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona constituye un capítulo relevante en la farmacoterapia de los enfermos ingresados y gran impacto en el presupuesto económico del hospital. En los últimos años y a raíz de la aparición de nuevos fármacos, este grupo ha pasado a ser uno de los que mayor gasto genera en el hospital. Además, su uso indiscriminado puede provocar aparición de efectos adversos, errores de medicación, resistencias bacterianas y, como consecuencia, la aparición de infecciones nosocomiales que repercuten desfavorablemente en la salud de los pacientes, aumentando las tasas de mortalidad y trayendo como consecuencia gastos innecesarios para el hospital.

De allí la justificación del presente trabajo de investigación, cuya finalidad ha consistido en analizar la utilización y consumo de antibióticos del Hospital Clínic Universitario y compararla con la de otros hospitales españo-

les. Al mismo tiempo, se buscó las herramientas o indicadores de calidad, consumo y gasto que permitan tener una visión real de la situación y establecer medidas correctivas en forma de estrategias de intervención como la definición de políticas para el buen uso de los antimicrobianos, establecimiento de programas actualizados de educación al personal sanitario, realización de auditorias de utilización, así como la elaboración de protocolos encaminados a la terapia secuencial con antibióticos y utilización de terapia combinada de los mismos. También es de suma importancia la realización de estudios de prevalencia e incidencia que muestran una visión real del uso de los antibióticos usados en el Hospital Clínic de Barcelona.

El presente trabajo de investigación podría marcar el inicio de diversos estudios para el mejoramiento en la utilización de los antimicrobianos, así como influir en la toma de conciencia por parte del equipo sanitario hacia el buen uso de los mismos y, sobre todo, contribuir al trabajo en conjunto de todos los profesionales sanitarios para la consecución de un programa ejemplar de racionalización en el uso de los antimicrobianos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona.

1.5. Importancia del Estudio

La resistencia microbiana, como se ha señalado anteriormente, constituye, una preocupación universal que ha sido tratada por diversos gobiernos a través de sus Departamentos de Sanidad o sus Agencias de Salud, los cuales han auspiciado la realización de estudios para conocer la magnitud del problema y la elaboración de recomendaciones y normativas encaminadas a reducir sus dimensiones (Come, M., 1992 35 /id; Neu, H., 1992 36 /id; Pereira, C.A.P., 1995 34 /id).

Por tal motivo, en 1997, la Sociedad Americana de Epidemiología (SHEA) junto con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) publicaron unas guías para la prevención de la resistencia antimicrobiana en los hospitales, en las que se establecían dos niveles de actuación: medidas de control de la infección mediante la utilización de métodos de aislamiento, prevención de la transmisión horizontal y desinfección; y medidas de control antibiótico dirigidas a la contención y racionalización del uso de antimicrobianos (Kollef, 2003 37 /id).

También el Consejo de la Unión Europea, el 8 de junio de 1999, adoptó una resolución sobre la resistencia a los antibióticos que lleva por título “Plan de prevención de la amenaza microbiana” (Comisión de las Comunidades Europeas, 2001 38 /id; Diario Oficial de las Comunidades Europeas, 2004 39 /id). Esta resolución señala que: “La resistencia a los antimicrobianos aumenta la morbilidad y la mortalidad debido a las enfermedades transmisibles, lo que conduce no sólo a una disminución de la calidad de vida, sino también a un aumento de los costes de los servicios sanitarios y médicos, y deben realizarse acciones a nivel comunitario”.

En el mismo año, el Diario oficial de las Comunidades Europeas (1999), en el punto 6, hace referencia a (Comisión de las Comunidades Europeas,

2001 38 /id; Diario Oficial de las Comunidades Europeas, 2004 39 /id):

> A fin de desarrollar estrategias de prevención de las infecciones y de contención de los patógenos resistentes, deben crearse en toda la comunidad sistemas de vigilancia precisos, que proporcionen datos válidos fiables y comparables sobre la incidencia, la frecuencia y las formas de propagación de microorganismos resistentes, así como sobre la prescripción y el uso de agentes antimicrobianos. Dicho sistema debería ser un componente fundamental de la estrategia general de vigilancia para hacer frente al problema de la resistencia a los antimicrobianos y, en particular, evaluar la posible relación entre el uso de los agentes antimicrobianos y la aparición de una resistencia entre los patógenos en cuestión.

Entre las recomendaciones que finalmente hace referencia el Diario Oficial de las Comunidades Europeas (Diario Oficial de las Comunidades Europeas, 2004 39 /id) del año 1999, están:

- Garantizar la existencia y la aplicación de estrategias específicas para la utilización prudente de los agentes antimicrobianos, a fin de contener el incremento de patógenos resistentes a dichos agentes. Dichas estrategias deberían basarse en las mejores pruebas científicas disponibles e incluir medidas relativas a la vigilancia, la educación, la información, la prevención, el control y la investigación.

- Disponer con celeridad (de ser posible al cabo de un año) la adopción de la recomendación de un mecanismo intersectorial adecuado para la aplicación coordinada de las estrategias anteriormente mencionadas, así como a efectos de intercambio de información y coordinación con la comisión y los demás estados miembros.

- Cooperar con la Comisión y con los demás Estados miembros en: (a) Desarrollo de indicadores para controlar las prácticas de prescripción de agentes antimicrobianos, utilizando los principios y directrices en materia de prácticas correctas de gestión de las enferme-

dades transmisibles con base en la experiencia. (b) Evaluación de dichos indicadores, una vez desarrollados, con respecto a las posibles mejoras de las prácticas de prescripción y la reacción de los médicos.

Los elementos de un programa para la prevención de la resistencia incluyen un sistema activo de vigilancia y un programa informatizado eficaz sobre el empleo de los antimicrobianos, así como el diseño de un programa coherente en política de antibióticos. Dicho programa debe facilitar el desarrollo armónico de las tres vertientes que lo sustentan: informativa, educativa y de control (Shales, D.M., 1997 40 /id). El uso informatizado de los antimicrobianos incluye la limitación del empleo inadecuado de los antimicrobianos, así como el uso innecesario de los mismos en tratamientos profilácticos y la selección apropiada de la medicación, tanto como la duración de terapia antimicrobiana, para alcanzar la óptima eficacia en el tratamiento de las infecciones (Pestotnik, S.L., 1996 42 /id).

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Estudios de Utilización realizados a Nivel Mundial y en España

Son diversos los estudios de utilización de antibióticos realizados a nivel mundial. Por lo general, según la bibliografía consultada, son estudios multicéntricos del tipo consumo y de indicación prescripción.

Según Wad (Wad O., 1981 122 /id), los primeros estudios realizados sobre utilización de medicamentos datan del año 1962, cuando Speirs en Escocia y Smithells en Liverpool, por el gran impacto sucedido por la tragedia ocasionada por la talidomida, trataron de establecer una relación entre las malformaciones ocasionadas por la droga. En realidad, a nivel internacional el estudio pionero fue el llevado a cabo por Engel y Syderius en el año 1980, quienes fueron comisionados por la OMS para analizar la utilización de medicamentos en seis países europeos (Grimson, 1980 120 /id).

Luego, en España comienzan a realizarse estudios en el año 1982, tanto en el medio ambulatorio como en el hospitalario, basados en las dosis diarias definidas (Simo, 1986 121 /id). Blanes y García López procedieron posteriormente a evaluar la evolución de los estudios de utilización de medicamentos realizados en España desde el año 1977 hasta 1995 en diferentes revistas relacionadas con el área de Farmacia Hospitalaria y Clínica, encontrando que se habían realizado 283 trabajos.

Entre esos estudios destacan los nombrados a continuación, señalados en orden cronológico.

Quizá el primer estudio realizado en España fue el iniciado en 1984 por Bengoa L. et al (Bengoa Lázaro, 2002 128 /id), en donde se evaluó el consumo de antibacterianos durante un período de 16 años, utilizándose como unidad de medida la DDD y en donde se mantuvo el consumo de manera estable. En dicho estudio se observó que las penicilinas constituyeron la mitad del consumo de antibióticos a lo largo de todo el período de estudio. Otros grupos de antibióticos de mayor consumo durante el estudio fueron los macrólidos, cefalosporinas y quinolonas. Otro estudio fue realizado por Kiivet R.A. (1998 170 /id), en el cual se midió el uso de los antibióticos en tres hospitales universitarios europeos, utilizando las DDD como unidad de medida.

Posteriormente, en el año 1994, Fernández C. et al (2004 126 /id), realizaron un estudio multicéntrico en hospitales de servicio Andaluz, encontrándose que la vía parenteral fue la más utilizada; los antibióticos más utilizados fueron las penicilinas, seguidas de cefalosporinas, quinolonas, antivirales y aminoglusósidos. No se encontró diferencias significativas por tipo de hospital.

En 1995 Pla, P. et al (1995 104 /id), realizaron una evaluación de la utilización de Antibióticos mediante cortes de prevalencia en el Hospital Mutua de Terrassa en Barcelona-España. Los cortes de prevalencia se realizaron a partir de 1985 y los criterios utilizados fueron los establecidos por los *Centres for Disease Control* (DCD), encontrándose que los grupos de ATC más utilizados fueron las cefalosporinas y quinolonas. En el mismo año, Cobos García et al (1995) (Cobos García, F.J.M., 1997 127 /id), realizó un estudio multicéntrico de utilización de antimicrobianos en los hospitales públicos de Andalucía, utilizándose como unidades de medida la DDDS/100 estancias-día, y

DDP/100 estancias-día, donde se obtuvo como resultado que los grupos de mayor uso fueron las penicilinas, cefalosporinas, quinolonas y aminogluscósidos. También comprobaron que cuando utilizaron la DDD el grupo de mayor consumo fueron las penicilinas, mientras que con la DDP fueron las cefalosporinas.

En otro estudio retrospectivo, descriptivo y transversal realizado en un hospital general de España durante los años 1996-2000, en donde se utilizó como unidad de medida la DDDs/100 estancias-día, se encontró que los grupos más utilizados fueron los aminoglusódios, cefalosporinas, penicilinas, glicopéptidos y carbapenems.

García Cobos et al (1997) realizaron un estudio en los hospitales públicos de Andalucía durante los años 1995-1996. Se utilizó como unidad de medida la DDDs/100 estancias-día y la DDPs/100 estancias-día, siguiendo la clasificación ATC. Se analizó la utilización para el conjunto de los hospitales y por tipo de hospital (regional, de especialidades y comarcales), valorándose los grupos terapéuticos y antimicrobianos más utilizados mediante una clasificación descendente en consumo. Se encontró que las penicilinas, cefalosporinas y quinolonas fueron los grupos terapéuticos con mayor consumo y, entre los más utilizados, la amoxicilina clavulámico, amoxicilina, ciprofloxacino y ceftriaxona.

En el mismo año, el Grupo de Trabajo de Estudios de Utilización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), puso en marcha un estudio de utilización de antiinfecciosos en los hospitales españoles durante los períodos 1997-1999. La investigación se basó en un estudio descriptivo fundamentado en el análisis del consumo expresado en dosis diaria definida (DDD) referida en 100 estancias (Martínez Sanz, H., 2001 129 /id).

Luego surgieron otros estudios internacionales de interés, como el realizado en Brasil por Castro, M.S. et al (2002 130 /id) en el período 1990-1996, en el Hospital Universitario de Porto Alegre. En dicho estudio se analizó el consumo de antibióticos, tomando como unidad de medida la DDDs/100 estancias-día, obteniéndose como resultado que, a lo largo del período, el consumo se fue incrementando en comparación con otros estudios realizados en otros hospitales. Las penicilinas fueron el grupo de mayor consumo, seguido de cefalosporinas, aminoglucósidos, sulfonamidas, glicopéptidos y lincosamidas.

En otro estudio realizado en Australia en el período comprendido entre 1990 y 1995, se determinó un modelo de antibióticos durante los años 1990-1995 y se comparó con los existentes en otros países desarrollados. Se utilizó la DDDs/100 estancias-día, obteniéndose que el uso de antibióticos en Australia en ese período fue alto (McManus P., 1997 131 /id).

Otro estudio realizado en el año 1997 por Vlasecia et al (1997), multicéntrico, de utilización de antibióticos tipo indicación prescripción en hospitales de la Región Noreste y Central de Argentina, arrojó como resultado que los grupos de ATB más utilizados fueron las betalactámicos, aminoglucósidos, glicopéptidos y cefalosporinas de primera y tercera generación; además se demostró diferencias significativas del consumo entre los diferentes centros hospitalarios en estudio (Valsecia M., 2004 134 /id).

En un estudio realizado por Vlahovic et al (2000), en el año 1999, en el Hospital Pediátrico Universitario de Croacia, con 1.520 camas, se evaluó el impacto de la implantación de políticas restrictivas para mejorar el uso de los antimicrobianos, utilizándose como unidad de medida las DDDs/100 estancias-día. Se encontró una disminución del consumo de los antibióticos en el segundo semestre del año 1997, con lo que se demostró que la implementa-

ción de las políticas restrictivas dio resultados (Vlahovic, 2000 132 /id). De igual manera, se ha realizado otro estudio midiendo el impacto de las medidas regulatorias en el consumo de antibióticos en Chile (Bavestrello L., 2002 167 /id).

También se han realizado estudios tipo indicación prescripción como el realizado por Yodú Ferral, Nancy (2000 135 /id) en el Hospital Docente Clínicoquirúrgico “10 de Octubre” de Chile, durante los años 1984-1994. Fue un estudio retrospectivo, descriptivo, tipo indicación prescripción. Los resultados indicaron que los grupos más utilizados fueron los betalactámicos en pacientes con insuficiencia urinaria, también fueron utilizados los aminoglucósidos. En Holanda Janknegt, R. et al (2000) también realizaron un estudio de utilización comparativo de ATB, tomando las DDDs/100 estancias-día como unidad de medida, durante el período 1991-1996. Se encontró que, de los 54 hospitales estudiados, la amoxicilina clavulámico fue la de mayor consumo, y que el consumo expresado en DDD fue de 37,2 DDDS/100 estancias–día en el año 1991, incrementándose a 42,5 DDDs/100 estancias-día para el año 1996.

Por su parte, Raveh R.M., D. et al (2001) realizaron un estudio de utilización por departamentos en el hospital Shaare Zedec Medical Center en Jerusalén. El estudio fue prospectivo y observacional. En total se estudiaron 72 departamentos, los antimicrobianos de mayor uso fueron la cefuroxima, metronidazol, gentamicina y ampicilina (Raveh D., 2001 137 /id).

En otro estudio realizado por Martínez Sanz et al (2001), multicéntrico, descriptivo, retrospectivo, cuya unidad de medida fue la DDDs/100 estancias día, se comparó el consumo de antimicrobianos según el tipo de hospital, vía de administración, por principio activo, por grupos terapéuticos. En dicho estudio se encontró que los hospitales generales tuvieron un consumo mayor

que los comarcales y por especialidades, los de vía parenteral se usaron más que por vía oral, la amoxicilina clavulámico fue la más utilizada y los grupos terapéuticos de mayor consumo fueron las penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas (Martínez Sanz, 2001 89 /id).

En el mismo año, en Uruguay, Gustavo Giagetto et al (2001) realizaron un estudio prospectivo de cuatro semanas en donde se analizó el uso de ATB en algunos servicios de internación pediátrica de un centro hospitalario, tomando como unidad de medida la DDD/100 camas-día, encontrándose que los betalactámicos fueron los más utilizados (87%), seguidos por las aminopenicilinas (46%) y penicilina (9%). Se concluyó que las dosis usadas fueron elevadas debido a que la duración de la profilaxis fue generalmente prolongada. La vía de administración más utilizada fue la intravenosa (Gustavo Guiagetto, 2001 136 /id).

Se han realizado más estudios en los que se ha utilizado la DDD como unidad de medida, siendo ésta, debido a su conveniencia, la preferida para establecer comparaciones del consumo de antibióticos (Hekster, Y.A., 1982 160 /id; Popota, M., 1997 161 /id; Juul, K.V., 1996 162 /id; Tom Bergan, 2001 163 /id).

2.1.2. Proyectos encaminados a medir el Uso de los Antimicrobianos

Los proyectos encontrados en la bibliografía consultada encaminados a medir el impacto del uso de los antimicrobianos y de controlar, aplicar y medir la eficacia de los programas de control de infecciones a nivel mundial son los siguientes:

- Proyecto ICARE (*Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology*), cuyo objetivo es conocer el impacto del uso de antimicrobianos y las medidas de control de infección sobre la resistencia mi-

crobiana para ayudar a los hospitales a optimizar el uso de los antibióticos (Scout, K., 1999 138 /id; McGowan, J.E. Jr, 2002 208 /id).

- El proyecto SENIC (*Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control*). Es un proyecto que estuvo encaminado al control, aplicación y eficacia de los programas de control de infecciones en Estados Unidos y determinó una reducción de las tasas de infección nosocomial del 32% respecto de los hospitales en los cuales no se implementaron estos programas (Axnick Karen, J.A., 1984 139 /id).

- PROGRAMAS PCA (Programas de Control del Empleo de antibióticos).

- EARSS (Sistema Europeo de Vigilancia de las Resistencias a los Agentes Antimicrobianos). Es una red internacional de los sistemas nacionales de vigilancia, con el objetivo de recoger datos fidedignos y comparables sobre la resistencia antimicrobiana en los diferentes países de la Unión Europea (2004 140 /id).

- Proyecto ESAC (Sistema de Vigilancia sobre el Consumo de Antibióticos en Humanos). Opera tanto en hospitales como a nivel comunitario de todos los Estados de la Unión Europea, realizando análisis tanto cuantitativos como cualitativos de los consumos, con el fin de obtener datos sobre la idoneidad de las prescripciones de antibióticos.

- CDC (*Centers for Deseases Control and Prevention*). Recomiendan a los hospitales monitorizar el uso de los antimicrobianos, a fin de reducir la aparición y diseminación de patógenos resistentes.

Gracias a la ejecución de estos proyectos y programas se ha podido

mejorar el consumo de los antimicrobianos, tal y como lo demuestra la bibliografía referente al tema, por lo que se hace necesario seguir diseñando y/o mejorando dichos programas, valorando la efectividad o inefectividad de los mismos, para lo cual existen métodos de valoración o de evaluación apropiados.

2.2. Bases Teóricas

La historia de los antibióticos comienza en 1928, cuando un científico británico, Alexander Fleming, descubre accidentalmente la penicilina. Diez años más tarde, gracias al trabajo del bioquímico Ernst Boris Chain, del patólogo británico Howard Walter Florey y de otros científicos, la penicilina pudo ser concentrada y estudiada (Cowen, 1999 1 /id).

En el siglo XIX, el prestigioso científico francés Louis Pasteur descubrió que algunas bacterias saprofíticas podían destruir gérmenes del ántrax. Justo al finalizar el siglo, en 1900, el bacteriólogo alemán Rudolf Von Emmerich aisló una sustancia que podía destruir los gérmenes del cólera y la difteria en un tubo de ensayo (Fernández Roblas, 1999 2 /id). Fue entonces cuando Paul Erlich, físico y químico alemán, ensayó en los primeros años del siglo XX la síntesis de unos compuestos capaces de atacar de manera selectiva a los microorganismos infecciosos sin lesionar a los tejidos del huésped. Sus experiencias permitieron la creación del salvartán, en 1909, único tratamiento selectivo contra la sífilis hasta la popularización de la penicilina, años más tarde (Williams, 1984 3 /id).

Treinta años después, en 1939, el bacteriólogo norteamericano René Bubos aisló la tirotricina, el primer antibiótico utilizado en enfermedades humanas. Su uso fue exclusivamente tópico, debido a su toxicidad. En 1940,

Florey y Chain utilizan por primera vez la penicilina en humanos, luego en 1944, Selmam Waksman, biólogo norteamericano, descubre junto a sus colaboradores la eritromicina (Greenwood, 1992 4 /id).

El comienzo real del tratamiento eficaz de infecciones por gramnegativos, por medio de los aminoglucósidos, fue la introducción de la kanamicina en 1957. Esa fecha también señaló el comienzo de la antibióticoterapia por "combinación", resultando las mezclas de aminoglucósidos con otros agentes tener un espectro amplio y potente para controlar infecciones en individuos inmunodeprimidos, con problemas infecciosos complejos (Brunfit, 1988 5 /id). También a finales del decenio de 1950 fue sintetizado en los laboratorios de investigación Rhône-Poulenc, de Francia, un grupo de compuestos nitroimidoazólicos, entre los que destacó posteriormente el metronidazol (Fernández Roblas, 1999 2 /id).

A principios de 1970, durante el estudio sistemático de gran número de organismos, en busca de inhibidores de la síntesis de peptidoglucano, se descubre el imipenem, primer miembro de una nueva clase de antibióticos de amplio espectro, los carbapenémicos. En 1978, Albert-Schonberg y colaboradores fueron los primeros en descubrir la estructura de la tienamicina.

Así se han ido introduciendo nuevos antibióticos a lo largo de la historia de los antimicrobianos (Brunfit, 1988 5 /id;Fernández Roblas, 1999 2 /id;Waksman S.A, 1962 6 /id).

El término *antibiosis* fue empleado por primera vez al final del siglo XIX por Vuillemin para definir el antagonismo entre dos seres vivos, siendo Waksman quien introduce el término antibiótico en la década de 1940 (Greenwood, 1992 4 /id; Moellering, 1995 7 /id). Todas las sustancias de origen microbiano con capacidad de impedir el crecimiento de otros microorganismos

fueron inicialmente incluidas entre los antibióticos.

En lo que resta de esta sección, se expone los fundamentos conceptuales y teóricos de la utilización de antibióticos, relevantes para los objetivos de este estudio.

2.2.1. Concepto de Antibiótico

El término *antibiótico* fue utilizado por primera vez por (Waksman, S.A, 1962 6 /id), quien los define como "sustancias producidas por los microorganismos que antagonizan el desarrollo o vida de otros". La definición de un antibiótico simplemente como una sustancia antibacteriana procedente de un ser vivo abarcaría: el jugo gástrico, los anticuerpos y la lizosima humana, los aceites esenciales y alcaloides de las plantas, al igual que factores tan extraños como la sustancia de las heces de las larvas de las moscas, que ejerce un efecto antiséptico en las heridas. Todas las sustancias conocidas como antibióticos de uso clínico que pueden ejercer un efecto sistémico son de hecho producto de los microorganismos (Waksman, S.A, 1962 6 /id).

2.2.2. Resistencia Antimicrobiana

A.- Mecanismos de Resistencia

Los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos son genéticos, incluyendo mutaciones cromosómicas; expresión de genes de resistencia latentes cromosómicos. La adquisición de resistencias genéticas son debidas a cambios directos en el ADN (Acido Desoxirribonucléico), bacteriófagos o plasmodios extracromosómicos, o adquisición de ADN por transformación (Hélene Therre, 2000 46 /id). Dichos mecanismos soslayan el efecto inhibitorio o letal de los antimicrobianos y son:

- La introducción de un organismo resistente.
- Adquisición susceptible demográfica de resistencia.
- Tensión susceptible por la mutación espontánea o la transferencia genética.
- Diseminación y extensión de organismos resistentes a través de la transmisión (Cowen, 1999 1 /id; Gowan, 1991 47 /id; Hélene Therre, 2000 46 /id).

B.- Resistencias en las Unidades de Cuidados Intensivos

Los efectos de resistencia bacteriana cada vez son observados con mayor frecuencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) que en otras áreas del hospital, como organismos resistentes que han hecho disminuir la capacidad de la comunidad médica para tratar y controlar la extensión de infección (Alós L., 1997 19 /id; Alfred S., 2001 21 /id; World Health Organization, 2000 20 /id; Polk R., 2002 24 /id; Fridking, 1999 45 /id; Kollef, 2003 37 /id; Hanberger, H. 2001 54 /id; Lang A., 2001 53 /id; Rice, 2001 52 /id).

La resistencia bacteriana limita las opciones de los antimicrobianos disponibles para el tratamiento de infecciones severas. La resistencia es una preocupación en los hospitales, especialmente en las UCIs, donde son tratadas las infecciones más severas (McGowan, J.E., 1998 58 /id; Walter, S.M, 2002 59 /id; Levy, 2004 67 /id). Así también las resistencias a los antibióticos aumentan el coste de atención de salud, la morbilidad y mortalidad (Shales, D.M., 1997 40 /id; Walter, S.M, 2002 59 /id). Por tanto, se hace necesario implementar políticas para el manejo de los antimicrobianos que puedan disminuir las resistencias a los mismos en las UCIs, además de implementar comisiones de infecciones que nacen como consecuencia de la importancia

de la infección nosocomial y la magnitud de dicho problema en términos de morbilidad y mortalidad, así como de los costes económicos secundarios, que han sido repetidamente enfatizados en las últimas décadas.

Alvarez et al (2001 60 /id) señalan que deben establecerse recomendaciones para el buen uso de los antimicrobianos en las UCIs, entre las que destacan, por su importancia, las siguientes:

- Los antibióticos deben usarse cuando existen signos clínicos o microbiológicos de sospecha o de confirmación de infección.
- Las muestras de secreciones o tejidos infectados deben obtenerse antes de iniciar el tratamiento antibiótico.
- Los antimicrobianos empíricos deben seleccionarse acorde a protocolos terapéuticos consensuados.
- Un tratamiento dirigido debe ajustarse según el diagnóstico etiológico a las 48 horas de iniciar el empírico si es posible.
- La eficacia del tratamiento debe ser monitorizada.
- La duración del tratamiento debe ajustarse a la respuesta clínica microbiológica.
- En cada unidad debe existir un grupo integrado por profesionales que lleve a cabo tanto la vigilancia epidemiológica, como la iniciativa en la política antibiótica; aunque será la totalidad del equipo quien participará en los protocolos antimicrobianos.
- La globalidad de las plantillas de médicos de la Unidad de Medicina Interna debería ser consciente de la importancia que tiene el cumplimiento de las guías de políticas de antibióticos.

C.- Factores que contribuyen a la Resistencia Antimicrobiana en las Unidades de Cuidados Intensivos

Según Gowan, M.C. (1991 47 /id) son 16 los factores que predisponen la aparición de resistencias a los antimicrobianos en las UCIs, a saber:

- Enfermos complicados por el uso de instrumentación de las vías aéreas para ventilación asistida, sondas nasogástricas, etc.
- Casos severos de pacientes inmunodeprimidos, como resultado de patologías malignas avanzadas, trasplante del órgano, falta multiorgánica, infección con VIH (Virus de Inmunodeficiencia Adquirida).
- Incremento de organismos resistentes en la comunidad.
- Control inefectivo de infecciones por mala praxis.
- Incremento del uso de profilaxis antibiótica.
- Incremento del uso empírico de antimicrobianos.
- Alto uso de antimicrobianos por área geográfica por unidad de tiempo (Gyssens, I.C., 1999 61 /id; McGowan, J.E., 1998 58 /id).

D.- Causas del Mal Uso de los Antimicrobianos

A lo largo de los diez últimos años se han producido en los hospitales importantes modificaciones que exigen una consideración oficial e institucional del problema de la infección hospitalaria y de los programas de control de infección; esto debido a la existencia de un mayor porcentaje de pacientes inmunodeprimidos, mayor frecuencia de manipulaciones y procedimientos progresivos, amplio consumo de antimicrobianos potentes y de amplio espectro, aislamiento progresivo de bacterias multiresistentes y la detección fre-

cuente de brotes epidémicos (Maraví, 2003 62 /id).

Tal y como lo describe Cardozo et al (2004 63 /id), las causas que han motivado el mal uso de los antimicrobianos han sido:

- Dosis inadecuada.
- Profilaxis inadecuada.
- Utilización de planes combinados o de amplio espectro.
- Presión del paciente.
- Costo y disponibilidad de paraclínica.
- Inadecuado conocimiento sobre enfermedades infecciosas.
- Presión de la industria.

2.2.3. Infección Nosocomial o Intrahospitalaria

Las infecciones nosocomiales comprenden todas aquellas infecciones contraídas en el hospital, pero manifiestas después del alta hospitalaria, y también las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento (Benenson, 1995 66 /id; Ducel G., 2001 65 /id). En ocasiones es difícil saber si la infección es hospitalaria; en general se acepta un período de 72 horas libre de signos y síntomas, pues algunas infecciones se encuentran en incubación al momento del ingreso. El criterio clínico debe prevalecer, ya que hay infecciones que se pueden adquirir desde el primer momento, como las bacteriemias por contaminación de infecciones parenterales (Scope, 2003 68 /id). De acuerdo con Vaqué (1998 69 /id),

> Las infecciones nosocomiales son una eventual complicación de la asistencia hospitalaria, que a pesar de los avances registrados en los últimos veinte años en su conocimiento y control, siguen siendo un notable problema de salud pública a nivel mundial tanto por la morbi-mortalidad, coste y sufrimiento humano.

A.- Frecuencia de Infección Nosocomial

Las infecciones nosocomiales ocurren en todo el mundo y afectan en mayor parte a los países desarrollados y a los carentes de recursos. Las infecciones contraídas en los establecimientos de atención de salud están entre las principales causas de defunción y de aumento de la morbilidad en pacientes hospitalizados (Organización Mundial de la Salud, 2004 70 /id).

Una encuesta de prevalencia realizada bajo la dirección de la OMS en 55 hospitales de 14 países representativos de cuatro regiones de la OMS (Europa, Mediterráneo Oriental, Asía Sudoriental y el Pacífico Occidental) mostró que un promedio de 8,7% de los pacientes hospitalizados presentaba infecciones nosocomiales; de lo que se deduce que más de 1,4 millones de personas alrededor del mundo sufren complicaciones por infecciones contraídas en el hospital (Cars O., 2001 72 /id; Tikhomirov E., 1987 71 /id). La máxima frecuencia de infecciones nosocomiales fue notificada por hospitales de las regiones del Mediterráneo Oriental y de Asia Sudoriental (11,8% y 10% respectivamente), con una prevalencia de 7,7% y de 9,0% respectivamente, en las regiones de Europa y del Pacífico (Cars O., 2001 72 /id; Mayon-White, R.T., 1988 73 /id).

B.- Factores Influyentes en la Manifestación de las Infecciones Nosocomiales

B.1.- El Agente Microbiano

Existe una gran variedad de bacterias, virus, hongos y parásitos diferentes que pueden causar infecciones nosocomiales. Estas infecciones pueden ser causadas por un microorganismo contraído de otra persona en la institución hospitalaria (infección cruzada), o por la propia flora del paciente (infección endógena) (Mayon-White, R.T., 1988 73 /id).

Estas infecciones también dependen de la edad, inmunidad, enfermedades subyacentes e intervenciones diagnósticas y terapéuticas, al igual que de factores inherentes a los pacientes, como las intervenciones quirúrgicas, procedimientos quirúrgicos y terapéuticos (Girona Brumos, L., 2001 87 /id).

B.2.- Factores Ambientales

Las condiciones de hacinamiento dentro de un hospital, el traslado frecuente de pacientes de una unidad a otra y la concentración de pacientes muy vulnerables de infección en un pabellón, como las áreas de neonatología, pacientes quemados, cuidados intensivos, contribuyen a la manifestación de infecciones nosocomiales.

C.- Sitios de Infecciones Nosocomiales

- *Infecciones Urinarias*: son las más comunes; 80% de las infecciones son ocasionadas por el uso de una sonda vesical permanente (Emmerson, A.M., 1996 74 /id). Las infecciones urinarias causan menos morbilidad que otras infecciones nosocomiales, pero a veces pueden causar bacteriemias y la muerte.

- *Infecciones del Sitio de una Intervención Quirúrgica*: las infecciones del sitio de una intervención quirúrgica también son frecuentes. La incidencia varía de 0,5% a 15%, según el tipo de intervención quirúrgica y el estado subyacente del paciente (Wilson, A.P.R. 2004 75 /id; Emmerson, A.M., 1996 74 /id; Horan, T.C., 1993 76 /id).

- *Neumonía Nosocomial*: se presenta en diferentes grupos de pacientes, entre los que destacan los conectados a respiradores en UCIs, donde la tasa de incidencia de neumonía es del 3% por día (Organización Mundial de la Salud, 2004 70 /id).

- *Bacteremia Nosocomial*: estas infecciones representan una pequeña porción de las infecciones nosocomiales (aproximadamente 5%), pero la tasa de letalidad es alta y asciende a más de 50% en el caso de algunos microorganismos. La incidencia aumenta en el caso de algunos microorganismos como *stafilococos* negativo a la coagulasa y *Candida SPP.* Polifarmacoresistentes (Organización Mundial de la Salud, 2004 70 /id). Los patógenos comúnmente responsables de generar este tipo de resistencias son los *Staphylococcus aureus* resistentes a metilcilina (MRSA), que son resistentes a todos los betalactámicos, *Stahylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a glicopéptidos (VISA y GISA), con sensibilidad intermedia a vancomicina,ó glicopéptidos y enterococcus resistentes a vancomicina (VRE) (Torroba, L., 2004 88 /id).

D.- Programas de Control de Infecciones

La prevención de las infecciones nosocomiales constituye una responsabilidad de todas las personas y todos los servicios proveedores de atención de salud. Para tal fin existen programas intrahospitalarios, tanto como regionales y nacionales (Anónimo, 1994 85 /id; Bermejo, 2004 86 /id).

D.1.- Programas Intrahospitalarios

La prevención del riesgo para los pacientes y el personal es una preocupación de todo el establecimiento y debe contar con el apoyo administrativo.

D.2.- Programas Nacionales y Regionales

Entre los programas nacionales e internacionales se encuentran los siguientes:

- EPINE.
- VICONOS.
- PREVINE.
- ENVIN-UCI.

Seguidamente se hace referencia a los estudios EPINE, por ser los pertinentes a los objetivos del presente estudio.

E.- Estudios de Prevalencia de Infección Nosocomial en España (EPINE)

La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene puso en marcha en 1990 el estudio EPINE, que desde entonces cada año viene facilitando importantes datos sobre la situación del problema de las infecciones nosocomiales en España.

Son estudios de vigilancia y control de las infecciones nosocomiales. Un sistema de vigilancia es un sistema de recogida, proceso, análisis y presentación de los resultados de la frecuencia y distribución de un proceso patológico específico (Martome, 1992 78 /id; Wenzewl, R.P., 1993 77 /id). Dichos estudios deben desarrollar definiciones estandarizadas aceptadas y conocidas por todo el equipo y ser efectivos. Según el CDC (*Centres For Diseasse Control*), un sistema de vigilancia efectivo debe ser prospectivo y contar con un epidemiólogo especializado en el control de la infección, además de ser un buen mediador entre los clínicos y la administración a la hora de coordinar las estrategias y políticas de control de infección (Centers For Disease Control and Prevention, 1996 80 /id; Garner, 2004 79 /id).

El estudio consiste en desarrollar una vez al año una encuesta transversal exhaustiva en los hospitales de enfermos agudos, de acuerdo con un protocolo común y con objeto de determinar la prevalencia de las infecciones

nosocomiales en cada centro participante. Tiene la ventaja de que puede realizarse en todos los hospitales de forma rápida y sin requerir medios sofisticados. Al emplear los hospitales los mismos protocolos, pueden compararse los resultados entre centros y, además, pueden contrastarse los resultados con los de la Comunidad Autónoma y con el global de España (Vaqué, 1998 69 /id). Proviene del protocolo de prevalencia del Hospital Vall d`Hebrón de Barcelona, de los años 1985 y 1986 (Vaqué, 1987 81 /id), que más adelante, en el año 1988, fue aplicado en Cataluña a 33 centros (Grupo de Trabajo EPINCAT, 1990 83 /id; Grupo de Trabajo EPINCAT, 1990 84 /id; Vaqué, 1998 69 /id). Desde el año 1990 se ha utilizado el mismo protocolo de forma interrumpida hasta la presente fecha.

2.2.4. Clasificación de Medicamentos

Un estudio sobre el consumo de medicamentos en seis países europeos efectuado en el año 1966, reveló la existencia de datos muy dispares, debido esencialmente a la ausencia de un sistema común de clasificación de medicamentos. Aquel estudio creó la necesidad de adoptar un sistema de clasificación internacional de medicamentos que ayudaría a la comparación sistemática de medicamentos. Este sistema internacional de clasificación de medicamentos no es sólo esencial para comparar el gasto en medicamentos, sino también para hacer un seguimiento de la farmacovigilancia, así como para la evaluación del mercado y de los patrones terapéuticos a lo largo del tiempo. Alertada por este estudio, la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud, vio la necesidad de una clasificación terapéutica común (Nordic Statistics on Medicines, 2004 113 /id; Saladrigas, María Verónica, 2004 114 /id; Bränd Persson, K., 2002 115 /id; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2000 116 /id; Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004 117 /id).

A.- Historia de la Clasificación ATC

Con el objeto de superar las limitaciones de la clasificación de la EPhMRA (Asociación Europea de Investigación de Mercadeo Farmacéutico), en el año 1976 el Nordic Council Of Medicines, con representación de los cuatro países escandinavos e Islandia, desarrolló la Clasificación de la ATC (Anatómico-Terapeútico-Químico) y la DDD (Dosis Diaria Definida), utilizadas como parámetros para este sistema, el cual es recomendado internacionalmente por el Drug Utilization Research Group (DURG) de la OMS. Este grupo dependiente de la OMS actualiza periódicamente los contenidos y facilita un manual de usuario para la utilización correcta de la ATC. La clasificación es de tipo alfanumérico y está basada en la clasificación anatómico-terapéutica de la EPhMRA (European Pharmaceutical Market Research Association). y del International Pharmaceutical Market Research Group (IPMRG) (Bränd Persson, K., 2002 115 /id).

Esta clasificación se basa en una división inicial de los medicamentos en grupos terapéuticos designados por letras, que a su vez están divididos cada uno de ellos en subgrupos y éstos en diferentes apartados a los que corresponde un código alfanumérico.

B.- Estructura

El sistema de clasificación ATC divide a los fármacos en diferentes grupos según el órgano o sistema sobre el que actúan y según sus propiedades químicas, farmacológicas y terapéuticas. Los fármacos se clasifican así en cinco niveles, a saber:

- *Primer Nivel* - G*rupo Anatómico Principal*: designados por una letra del alfabeto (A, B, C, D, G, H, J, L, M, N, P, R, S, V), que denota el

sistema orgánico sobre el que el medicamento ejerce las acciones principales.

- *Segundo Nivel - Grupo Terapéutico Principal*: formado por un número de dos cifras.
- *Tercer Nivel - Subgrupo Terapéutico*: formado por una letra del alfabeto.
- *Cuarto Nivel - Subgrupo Químico/Terapéutico*: formado por una letra del alfabeto.
- *Quinto Nivel – Específico del Principio Activo*: constituido por un número de dos cifras.

Para una mejor comprensión veamos un ejemplo: para clasificar la especialidad farmacéutica Tienam, cuyo principio activo es imipenem.

***Cuadro* 1. Clasificación ATC de la Especialidad Farmacéutica Tienam**

NIVEL	CLASIFICACION	
	DESCRIPCION	CODIGO
Primero	Antiinfecciosos vía general	J
Segundo	Antibióticos sistémicos	01
Tercero	Derivado Carbapenem	D
Cuarto	Derivado Carbapenem	H
Quinto	Tienam	01
	El grupo resultante es	J01DH01

Fuente: disponible en http://www.iespana.es/inspeccion-uvm/inde2540.htm.

La clasificación ATC se rige por ciertos principios de codificación, específicamente para los ATB, disponiendo de criterios de inclusión y exclusión,

así como principios para las variaciones de la clasificación ATC, los cuales se encuentran reportados en las publicaciones realizadas por la Nordic Statistic on Medicines (2004 113 /id).

C.- Unidades de Medida

C.1.- Estudios de Consumo en DDDs-100 Estancias-Día

Los resultados cuantitativos de un estudio de consumo pueden expresarse en diferentes formas (Saladrigas, María Verónica, 2004 114 /id):

- Valor económico.
- Número de prescripciones.
- Unidades físicas (gramos, envases, etc.).
- DDD (Dosis Diaria definida).

Las tres primeras carecen de valor epidemiológico o dificultan mucho la posibilidad de realizar comparaciones temporales entre diferentes ámbitos geográficos o entre distintos principios activos o grupos terapéuticos.

Para evitar estos inconvenientes sobre las medidas tradicionales, el Norwegian Medicinal Depot (NMD) desarrolló una unidad de medida denominada Dosis Diaria Definida (DDD), que se define como: “La dosis diaria promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal del principio activo determinado” (Saladrigas, María Verónica, 2004 114 /id; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2002 119 /id).

Las DDD permiten medir estas diferencias y averiguar su contenido cuantitativo en gramos (o toneladas), y con estos datos se puede valorar su relación con la disminución de la resistencia.

Existen muchos ejemplos en publicaciones recientes de grupos de trabajo de gran prestigio que utilizan como medida de comparación de consumo la DDD (Hekster, Y.A., 1982 160 /id; Atanasova I., 1995 172 /id).

Las DDD no son idénticas a las dosis recomendadas para tratamiento, sino sólo unidades técnicas de medida que permiten comparar consumos o costes de preparaciones alternativas. Para subsanar este problema fue creado el concepto de las DDP (Dosis Diaria Prescrita) de un fármaco determinado en su principal indicación, debido a que las DDP permite una mejor estimación de la población tratada; sin embargo, no es uniforme, porque puede variar en las distintas zonas geográficas y dentro de una misma zona geográfica a lo largo del tiempo y, por tanto, puede perder utilidad en los estudios comparativos. Su mayor inconveniente en comparación con la DDD es que la información sobre las dosis que se ha prescrito realmente a cada paciente es muy difícil de conseguir y requiere un diseño metodológico complejo que además acarrea costes elevados (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2000 116 /id; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2002 119 /id).

Por lo general, las DDD se basan 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 de que esta medida está sujeta a una serie de limitaciones, ya que las pautas terapéuticas pueden variar entre países y entre distintas zonas de un mismo país (Hekster, Y.A., 1982 160 /id; Friis, 1996 164 /id; Resi D., 2001 166 /id).

C.2.- Cálculo de las DDD para Uso Hospitalario

El cálculo de las DDD indica el número de pacientes que se encuentran bajo ese tratamiento antibiótico por cada 100 estancias (Hekster, Y.A., 1982

123 /id; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2003 124 /id; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2003 125 /id).

DDDs 100 estancias/día:

$$\frac{\text{No. de comp. x Peso de cada comp. x 100 estancias}}{\text{DDD x No. de camas x Indice de ocupación x 365 días}}$$

Esta fórmula es lo mismo que:

DDDs 100 estancias/día:

$$\frac{\text{Peso del fármaco x 100 estancias}}{\text{DDD x No. estancias}}$$

Consecuentemente, se puede afirmar que el desarrollo del concepto de la DDD supone un importante avance en la determinación de la unidad técnica ideal para el establecimiento de datos comparativos entre medicamentos.

2.2.5. Estrategias de Actuación para Mejorar el Uso de los Antimicrobianos

A.- Importancia de la Toma de Decisiones por parte de Organismos Gubernamentales

La resistencia microbiana, como se ha señalado anteriormente, constituye una preocupación universal que ha sido tratada por diversos gobiernos a través de sus Departamentos de Sanidad o sus Agencias de Salud (Cohem M., 1992 35 /id; Pereira, C.A.P., 1995 34 /id), organismos que han auspiciado la realización de estudios para conocer la magnitud del problema y la elaboración de recomendaciones y normativas encaminadas a reducir sus dimensiones (Neu H., 1992 36 /id).

Por tal motivo, en 1997 la Sociedad Americana de Epidemiología

(SHEA), junto con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), publicó unas guías para la prevención de la resistencia antimicrobiana en los hospitales, en las cuales se establecen dos niveles de actuación: medidas de control de la infección mediante la utilización de métodos de aislamiento, prevención de la transmisión horizontal y desinfección; y medidas de control antibiótico dirigidas a la contención y racionalización del uso de antimicrobianos (Kollef, 2003 37 /id).

De hecho, el Consejo de la Unión Europea de 8 de junio de 1999 adoptó una resolución sobre la resistencia a los antibióticos que lleva por título "Plan de prevención de la amenaza microbiana" (Comisión de las Comunidades Europeas, 2001 38 /id; Kollef, 2003 37 /id). Esta resolución señala que:

> La resistencia a los antimicrobianos aumenta la morbilidad y la mortalidad debido a las enfermedades transmisibles, lo que conduce no sólo a una disminución de la calidad de vida, sino también a un aumento de los costes de los servicios sanitarios y médicos, por lo que deben realizarse acciones a nivel comunitario.

Consecuentemente, en el mismo año, el Diario Oficial de las Comunidades Europeas (1999), en el punto 6, hace referencia a que (Comisión de las Comunidades Europeas, 2001 38 /id; Diario Oficial de las Comunidades Europeas, 2004 39 /id; Kollef, 2003 37 /id):

> A fin de desarrollar estrategias de prevención de las infecciones y de contención de los patógenos reintentes, deben crearse en toda la Comunidad sistemas de vigilancia precisos que proporcionen datos válidos fiables y comparables sobre la incidencia, la frecuencia y las formas de propagación de microorganismos resistentes, así como sobre la prescripción y el uso de agentes antimicrobianos. Dicho sistema debería ser un componente fundamental de la estrategia general de vigilancia para hacer frente al problema de la resistencia a los antimicrobianos y, en particular, evaluar la posible relación entre el uso de los agentes antimicrobianos y la aparición de una resistencia entre los patógenos en cuestión.

B.- Estructura Organizativa de un Proyecto para Mejorar el Uso de los Antimicrobianos y disminuir las Resistencias en los Hospitales

Como consecuencia de que la resistencia constituye un problema epidemiológico de grandes magnitudes y multifactorial, es necesario que exista un acercamiento multidisciplinario, y para llegar a controlar el problema es fundamental realizar una labor de vigilancia adecuada (Pereira, C.A.P., 1995 34 /id; Hospital Infections Program, 1999 142 /id; World Health Organization, 2001 143 /id). El acercamiento multidisciplinario estaría conformado por representantes de los siguientes servicios de las instituciones hospitalarias:

- Servicio de Farmacia (Farmacéuticos).
- Servicio de Epidemiología (Médicos Epidemiólogos).
- Servicio de Infectología (Médicos Infectólogos).
- Servicio de Microbiología (Microbiólogos).
- Servicio de Enfermería (Enfermeros).

Cada uno de ellos lleva a cabo funciones importantes en pro de una buena utilización de los antimicrobianos, las cuales se explican a continuación:

Farmacéutico. Ocupa un lugar privilegiado para ayudar a prevenir las resistencias microbianas y se ha ido implicando en la elaboración, implementación y seguimiento de las diferentes medidas utilizadas en su prevención, tales como:

- Participación en los programas de control de infección hospitalaria.
- Contribución al uso racional de los antibióticos y optimización de los

resultados fármacoterapéuticos en los pacientes con enfermedades infecciosas.

En opinión de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, el farmacéutico de hospital y el especialista en enfermedades infecciosas tienen responsabilidades complementarias en el cuidado del paciente, el farmacéutico clínico puede aportar al equipo sus conocimientos de farmacocinética, farmacodinamia, interacciones, etc., al igual que participar en la toma de decisiones respecto a la terapéutica antibiótica (elección del antibiótico, posología y vía de administración) (Feucht, 2003 146 /id; Gomez J., 1996 148 /id; Adu, A. 1999 149 /id; Murria, M.D., 1988 150 /id; Belongia, 1998 151 /id; Senn, 2004 152 /id).

Epidemiólogo. A través del Departamento de Epidemiología suministra datos acerca de las bacterias y sensibilidades de las mismas ante los antimicrobianos, a través de la ejecución de hemocultivos y/o antibiogramas.

Infectólogo. Existen estudios en donde se ha demostrado que la participación de médicos infectólogos dentro de los hospitales disminuye el uso inadecuado de los antimicrobianos (Frodking, Scott K. 2002 144 /id; Feucht, 2003 146 /id; Gómez J., 1996 148 /id; Gómez J., 1996 148 /id; Adu, A., 1999 149 /id; Murria, M.D., 1988 150 /id; Belongia, 1998 151 /id; Senn, 2004 152 /id; McGowan, J.E. Jr., 2004 210 /id; Torroba L., 2004 211 /id).

Las funciones que los médicos infectólogos tienen en el uso de los antimicrobianos son las especificadas a continuación:

- Prestar atención directa a los pacientes con prácticas que reduzcan la infección al mínimo.

- Seguir prácticas de higiene apropiadas (lavado de manos, aislamiento).

- Trabajar con el Comité de Control de Infecciones.

- Apoyar al Equipo de Control de Infecciones

Microbiólogo. Realiza los antibiogramas e informa al resto de los departamentos implicados en el plan, constituyendo un pilar importante en la ejecución de un plan de esta naturaleza (McGowan, J.E. Jr, 2004 209 /id).

Enfermero. El personal de enfermería especializado en infecciones, es un pilar muy importante debido a que es el personal sanitario que permanece el mayor tiempo con el enfermo que recibe terapia antimicrobiana y, por tanto, proporciona información importante sobre el progreso de la infección, sobre la sintomatología, etc.

En general, el administrador principal de enfermería lleva a cabo ciertas responsabilidades que han sido descritas por la Organización Mundial de la Salud.(Organización Mundial de la Salud, 2004 70 /id).

C.- Programas de Intervención

Todo programa de intervención debe cumplir con ciertos requisitos mínimos para asegurar su éxito y, fundamentalmente, su aceptación y continuidad. Para ello, como lo señala Cardozo, A. (2004) (Cardozo, 2004 63 /id), estos programas deben cumplir con una serie de requisitos, entre los que destacan:

- Definir filosofía.

- Obtener datos.
- Definir la estructura.
- Estudio de costos.
- Involucrar a los administradores.
- Elaborar un vademécum institucional.
- Elaborar / difundir guías de diagnóstico y tratamiento consensuados.
- Definir la estrategia.
- Definir cómo contener las desviaciones.
- Educación.
- Generar una base de datos.
- Evaluación del programa y corrección de posibles errores.

A nivel hospitalario, la OMS ha dictaminado medidas especiales para la contención de la resistencia bacteriana, por ser en los hospitales donde frecuentemente el consumo de los antimicrobianos es mayor. Dichas estrategias comprenden un marco de intervenciones encaminadas a disminuir la aparición y reducir la propagación de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos. Estas recomendaciones se hacen extensivas a la comunidad en general y a las personas que prescriben y dispensan los antimicrobianos.

Los programas a los que hace referencia la OMS para la contención de las resistencias bacterianas se encuentran enumerados en el *Cuadro* 2 y más adelante se describe los más importantes por separado.

***Cuadro* 2. Programas, Medidas y Acciones para evitar las Resistencias a los Antimicrobianos**

PROGRAMAS	MEDIDAS	ACCIONES
Prescripción	Definir política de antibióticos	Formulario Protocolos de profilaxis Restricción de antimicrobianos Rotación de antimicrobianos
	Educación continuada	Boletines Seminarios Control de la información
Utilización de antimicrobianos	Auditorías de utilización	Control de vía, dosis y duración de los tratamientos Desintensificación del tratamiento antimicrobiano (cobertura empírica máxima con reducción posterior)
	Protocolos	Terapia secuencial Terapias de combinación
Epidemiología de la infección y la resistencia	Estudios de prevalencia/incidencia Implantación de medidas de barrera y medidas de higiene	Tasas de resistencia, tasas de desinfección. Aislamiento, guantes, lavado de manos

Fuente: Prados, V. (2001) (Prados, 2003 50 /id).

A continuación se especifica los principales programas con sus respectivas medidas y, consecuentemente, las acciones a tomar para la reducción de las resistencias microbianas en hospitales.

C.1.- Políticas de Antibióticos

Es el conjunto de normas que regulan la utilización de los antibióticos en un área o centro sanitario. Es un proceso continuado de enunciación de criterios para la selección adecuada de antimicrobianos. En sentido amplio se entiende que la política de antibióticos es una actitud o predisposición positiva, individual y colectiva para el uso de los antimicrobianos. Su objetivo pri-

mordial es adecuar el tratamiento a cada paciente (Giamarellou H., 2004 153 /id).

C.1.1.- Formulario

Una adecuada y racional selección de medicamentos “basada en pruebas” o, como es más popular, “basada en la evidencia científica“, se considera en la actualidad absolutamente necesaria en el ámbito hospitalario, debido a que permite escoger los tratamientos antibióticos más adecuados a cada patología infecciosa y sus alternativas principales. Son varios los estudios realizados al respecto, como los realizados por:

- Goldman et al (1998) (Goldman, D.A., 1996 155 /id), en donde se sustituyó en el formulario el uso de la ceftazidima por cefepime en la UCI, causando la mejora de la resistencia del Enterococo cloacae.

- Quale et al (1996) (Quale J., 1996 154 /id) reportó el impacto de cambio en el formulario de cefotaxima y vancomicina por un β.lactámico e inhibidor de la β-lactamasa como la ampicilina/sulbactama y piperacilina/tazobactam.

En tal sentido, el Consejo de Europa recomienda "Controlar el consumo de agentes antimicrobianos, instituir una lista selectiva de antibióticos a utilizar en las guías terapéuticas del hospital y limitar la introducción de toda novedad antibiótica sin criterios ciertos sobre actividad, toxicidad, farmacocinética y costo”.

Por otra parte, la selección de medicamentos en los hospitales no debe limitarse a elegir los fármacos más eficaces, seguros y eficientes entre toda la oferta disponible, sino que debe asegurar un uso correcto de los mismos. De allí que el papel de las Comisiones de Farmacia y Guías Fármacotera-

péuticas se orienta al establecimiento de indicaciones precisas para cada uno de los fármacos aprobados, el establecimiento de criterios de uso y la promoción de protocolos y guías de práctica clínica, en un intento de que cada situación clínica sea cubierta por los fármacos más indicados y éstos se usen a las dosis, pautas y condiciones adecuadas (Bassetti M., 2001 159 /id). Dicha estrategia ha demostrado reducir los costos y reacciones adversas a los antimicrobianos. En general, en los hospitales se restringe aquellos antibióticos con un amplio espectro de acción, como los carbapenems y con amplio rango de toxicidad comprobada, y no se restringe el uso de las cefalosporinas, con lo cual se predispone a un mal uso de este último grupo de antimicrobianos, por ende a la aparición de resistencias (Goldmann, 1996 157 /id; Bronzwaer, S.L.A.M., 2001 174 /id). Para tal fin se ha creado los formularios restringidos que controlan o restringen el uso particular de algunos antimicrobianos y han sido utilizados por muchos hospitales con efectos favorables sobre la incidencia y el predominio de organismos específicos resistentes (Quale J., 1996 212 /id).

C.1.2.- Protocolos de Profilaxis

La profilaxis antibiótica se ha definido como el uso de un antimicrobiano con el fin de prevenir la colonización o la multiplicación de microorganismos en un huésped sensible, y también evitar el desarrollo de enfermedades latentes. Constituye una herramienta indispensable para contribuir al uso racional de los antibióticos y tiene como propósito mantener adecuados los niveles inhibitorios del antibiótico a nivel de los tejidos y el plasma en el momento de la incisión y durante todo el procedimiento quirúrgico (ASHP Reports, 1999 177 /id). A tal efecto, se ha creado los protocolos de profilaxis quirúrgica, los cuales han contribuido enormemente en la disminución de las resistencias bacterianas y por tanto un mejor uso a los antibióticos (ASHP

Reports, 1996 213 /id).

Prados, Mª.V. (2001) (Prados, 2003 50 /id), señala que los objetivos básicos de la profilaxis quirúrgica son los siguientes:

- Prevenir la infección posquirúrgica en el lugar donde se realiza el procedimiento quirúrgico.
- Prevenir la morbi-mortalidad relacionada con la cirugía.
- Optimizar la duración y el coste de la atención médica hospitalaria (Karki, S.D., 1990 49 /id; Scher, K.S., 1990 48 /id).
- Minimizar el impacto del uso de antibióticos en la flora de los pacientes y en el ecosistema del hospital (Prados, 2003 50 /id).

Al respecto, en el año 1992 se realizó un estudio descriptivo en un centro hospitalario de tercer nivel en Córdoba, España, en el cual se estimó el coste asociado a la profilaxis antibiótica, demostrándose que al 71% de los pacientes intervenidos se les practicó una profilaxis antibiótica incorrecta (Días, 1995 51 /id).

C.1.3.- Restricción de Antimicrobianos

La mayoría de las estrategias para el uso racional de los ATB se basan en políticas restrictivas, tales como la indispensable autorización del infectólogo para el uso de ciertos antimicrobianos.

En lo referente a la instauración de programas de dispensación restringida es una práctica habitual en los hospitales de todos los países desarrollados y se fundamentan en controlar el uso de los antimicrobianos mediante políticas de antibióticos, limitando el número de antibióticos y presentaciones

disponibles con criterios de similitud, efectos secundarios, posibilidad de desarrollo de resistencias y coste, permitiendo el acceso a los fármacos restringidos sólo mediante un control severo por parte de especialistas o de órganos colegiados en los hospitales (Pérez Gorricho, B., 1986 178 /id).

El concepto moderno de política restrictiva consiste en experiencias con cambios cíclicos de antibióticos o familias de antibióticos durante períodos determinados de tiempo para disminuir la tasa de resistencias, a objeto de lo cual se ha creado estrategias tan importantes como la rotación de antibióticos y de las cuales se hará referencia a continuación.

C.1.4.- Rotación de Antimicrobianos

La terapia rotacional de antibióticos consiste en la alternancia determinada de antibióticos, por la cual se restringe el uso de un antibiótico o clase de antibiótico específica durante un período determinado de tiempo para ser reintroducida posteriormente (Kollef, J., 2001 179 /id). Con este procedimiento se pretende minimizar la aparición de resistencias bacterianas hacia los antibióticos en uso, reduciendo la presión selectiva que éstos ejercen sobre la flora microbiana. Teóricamente, la rotación cíclica de antibióticos intervendría sobre varios de los diferentes determinantes de la aparición y diseminación de resistencias (McGowan, 1991 180 /id), así:

- Actuando sobre los reservorios con alta concentración de patógenos y disminuyendo la tasa de mutación.
- Disminuyendo el riesgo de selección de cepas resistentes.
- Disminuyendo la expresión de una resistencia presente al minimizar la exposición del antibiótico a dicho patógeno.

En la era antibiótica existen numerosos ejemplos de rotación antimicrobiana, la mayoría consecuencia del manejo irracional de los antibióticos o motivados por cuestiones económicas (Sanders, 1997 181 /id). El descenso preocupante de los niveles de sensibilidad antibiótica de ciertos microorganismos motiva el desarrollo y comercialización de nuevos agentes antibióticos.

En general, se describe cuatro situaciones en la que la rotación cíclica de antibióticos podría ser de utilidad (John, 2000 182 /id), a saber:

- En situaciones epidémicas de patógenos resistentes a antibióticos de espectro reducido.

- Para prevenir o controlar altos índices de resistencia de dos antibióticos de igual eficacia utilizados en profilaxis quirúrgica.

- La introducción de un nuevo fármaco ofrece la oportunidad para demorar la generación de resistencias hacia éste y aumentar la susceptibilidad de los microorganismos al antibiótico al que sustituye y con el que se puede rotar.

- La rotación cíclica de antibióticos podría ser de utilidad para optimizar la eficacia de fármacos utilizados en terapia combinada.

La literatura demuestra que existen pocas experiencias con la rotación cíclica de antibióticos y que los estudios evaluados sugieren que la administración sostenida de una opción preferente favorece la selección de flora resistente (Sandiumenge, M., 2003 183 /id).

Esta estrategia suele ser eficaz durante períodos de tiempo limitados y en ambientes cerrados, como las UCIs. En el *Cuadro* 3 se muestra dos ejemplos de rotación cíclica con antibióticos en las UCIs en los Estados Unidos.

***Cuadro* 3. Ejemplos de Rotación Cíclica de Antibióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos**

ESTUDIO	PAIS	INTERVENCION	RESULTADOS
Gerding et al (Gerding, D.N., 1991 184 /id)	Estados Unidos	Rotación de gentamicina a amikacina por ciclos de 12 a 51 meses, por 10 años.	Aumenta la sensibilidad de bacterias gramnegativas a la gentamicina.
Kollef et al (Kollef, M.H., 1997 185 /id)	Estados Unidos	Cambio de ciprofloxacina (seis meses) seguido de cefepime (seis meses), para tratamiento empírico de infecciones causadas por bacterias gramnegativas.	Redujo la administración inadecuada de tratamiento empírico durante los dos cambios de tratamiento realizados.

C.2.- Educación Continuada

Tanto los médicos, farmacéuticos, enfermeras(os) y todos los profesionales necesitan actualizarse en su materia. Para los médicos y farmacéuticos es muy difícil hacerlo debido a los constantes cambios generados por la salida al mercado de nuevos fármacos y, por tanto, en los cambios en la literatura de dichos fármacos. De allí la necesidad de instaurar programas educativos para subsanar el problema de la desinformación y desactualización del personal sanitario en materia de medicamentos, en especial de los antibióticos.

En general, los programas educacionales incluyen:

- Periódicos y boletines informativos de medicamentos.
- Manuales y formularios.
- Comunicación persona a persona entre médicos, jefes de salud y pacientes.

Según la bibliografía consultada entre los programas que ofrecen ventajas por brindar información concisa se encuentran los formularios y por proporcionar información de fácil acceso se encuentran los periódicos y boletines; pero, en realidad, la comunicación persona a persona viene a constituir uno de los mejores programas educativos, debido a que a través de la misma se informa de los problemas que el personal cada día tiene en su entorno con casos clínicos específicos (Friis H., 1989 165 /id).

Los periódicos son ventajosos, entre otras cosas, porque ofrecen información concisa que puede ser usada inmediatamente, además de proporcionar referencias bibliográficas de interés en este campo.

C.3.- Auditorías de Utilización

C.3.1.- Control de Vía, Dosis y Duración de los Tratamientos

C.3.1.1.- Vía de Administración

Conjuntamente a la elección del ATB más adecuando, también es de suprema importancia la elección de la vía de administración (Mediavilla, 1997 186 /id; Moellering, R.C., 1995 187 /id), y se debe establecer criterios para escoger cuál es la vía idónea a utilizar.

Los criterios que se sigue para escoger la vía a utilizar son los descritos a continuación:

- *Gravedad de la infección*: para los pacientes que tengan imposibilitada la vía oral se utiliza la vía parenteral como último recurso; como ejemplo se señala los pacientes con vómitos o con grado de inconsciencia (Raz R., 1998 168 /id).

- *Condiciones fisiológicas del paciente*: estado inmunológico, entre otras.

- *Localización de la infección*: para utilizar la vía parenteral se requiere concentraciones plasmáticas mayores que las que se alcanza por vía oral.

C.3.1.2.- Dosis

Las dosis de los ATB deben ser ajustadas según la edad, debido a que existen diferencias significativas en la maduración de las estructuras corporales; la fármacocinética de los fármacos se ve afectada, implicando consecuentemente el ajuste de dosis según la edad (Sábada, 1999 188 /id). Por ejemplo, en los neonatos y niños el ajuste de dosis de los ATB es muy importante, debido a que los procesos ADME (adsorción, distribución, metabolismo y excreción) se ven alterados. Así también en los ancianos se debe tomar las mismas medidas de ajuste de dosis, principalmente por la disminución de peso y de la función renal (Sábada, 1999 188 /id).

C.3.1.3.- Duración del Tratamiento ATB

Es muy difícil establecer la duración de los tratamientos con antibióticos y la misma debe ser adaptada a cada caso, suele ser más prolongada para infecciones crónicas. En general, la duración está determinada por factores bacteriológicos, fármacocinéticos y clínicos y, en la mayoría de los casos, debido a infecciones similares, lo que se ha optado por hacer es el establecimiento de protocolos de tratamiento que han sido adoptados por algunos clínicos para su hospital, frecuentemente con una duración fija.

C.3.2.- Desintensificación del Tratamiento Antimicrobiano (*Deescalating Therapy*) (Cobertura Empírica Máxima con Reducción Posterior)

La estrategia se basa en utilizar en pacientes graves la cobertura de

ATB empírica máxima hasta obtener resultados microbiológicos que permitan reducir el espectro de los antibacterianos utilizados (Jasovich, 2003 189 /id). Esta estrategia es difícil de seguir por parte del cuerpo médico, debido a que los facultativos recién graduados apoyan la idea de que proporcionando una mayor cobertura antimicrobiana se obtiene mejores resultados, aun teniendo en sus manos el reporte emanado por el Departamento de Microbiología. Sin embargo, el que dicha estrategia quedase en manos de facultativos con amplia experiencia en infectología e intensivistas, constituiría una herramienta muy importante para la erradicación o disminución de las resistencias microbianas.

C.4.- Protocolos

C.4.1.- Terapia Secuencial

La terapia secuencial es definida como el paso precoz de un antibiótico intravenoso a vía oral, aceptando que este cambio debe producirse tan pronto como se observe mejoría inicial de los signos y síntomas de la infección, generalmente entre las 48-96 horas a partir del inicio del tratamiento antibiótico intravenoso (Cairns C., 1998 190 /id; Martínez, 2002 191 /id; Kirking, D.M., 1991 192 /id; Vallejo C., 1999 193 /id).

Para llevar a cabo terapia secuencial en un paciente es necesario tomar ciertos criterios clínicos como los que se señala a continuación (Vogel F., 1995 194 /id; Uchiyama N., 2003 195 /id):

- Paciente clínica y hemodinámicamente estable.
- Mejoría de los signos o síntomas de la infección.

- Paciente afebril.

- Recuento leucositario normal.

- Tolerancia para la vía oral (los pacientes con sondas que no tengan problemas de mala adsorción pueden ser candidatos si el antibiótico lo permite).

En lo que respecta al antimicrobiano en sí, el mismo debe cumplir con los siguientes criterios (Vogel F., 1995 194 /id):

- Existencia de la vía oral.

- Buena disponibilidad de la vía oral: existen estudios en donde se explica que para determinados antibióticos, como las quinolonas, metronidazol, clindamicina y macrólidos, puede aplicarse la terapia secuencial sin problema, debido a que existen preparados orales con elevada biodisponibiilidad. No obstante, esto no es posible para antimicrobianos como ceftriaxona, ceftazidima y vancomicina, por no existir preparados orales con elevada biodisponibilidad (Gangji D., 1989 205 /id).

- Elevadas concentraciones sistémicas y titulares.

- Elevado índice de área bajo la curva / concentración mínima inhibitoria para el germen a tratar.

Según Martínez (2002 191 /id), el éxito de cualquier programa de terapia secuencial implantado desde el servicio de farmacia puede optimizarse considerando ordenadamente una serie de pasos que están descritos en la

Figura 1, en donde se propone un algoritmo de decisión para facilitar la tarea del farmacéutico a la hora de decidir, esto ha sido demostrado por estudios realizados (von Gunten V., 2003 173 /id; Fatma Sevinç, 1999 207 /id).

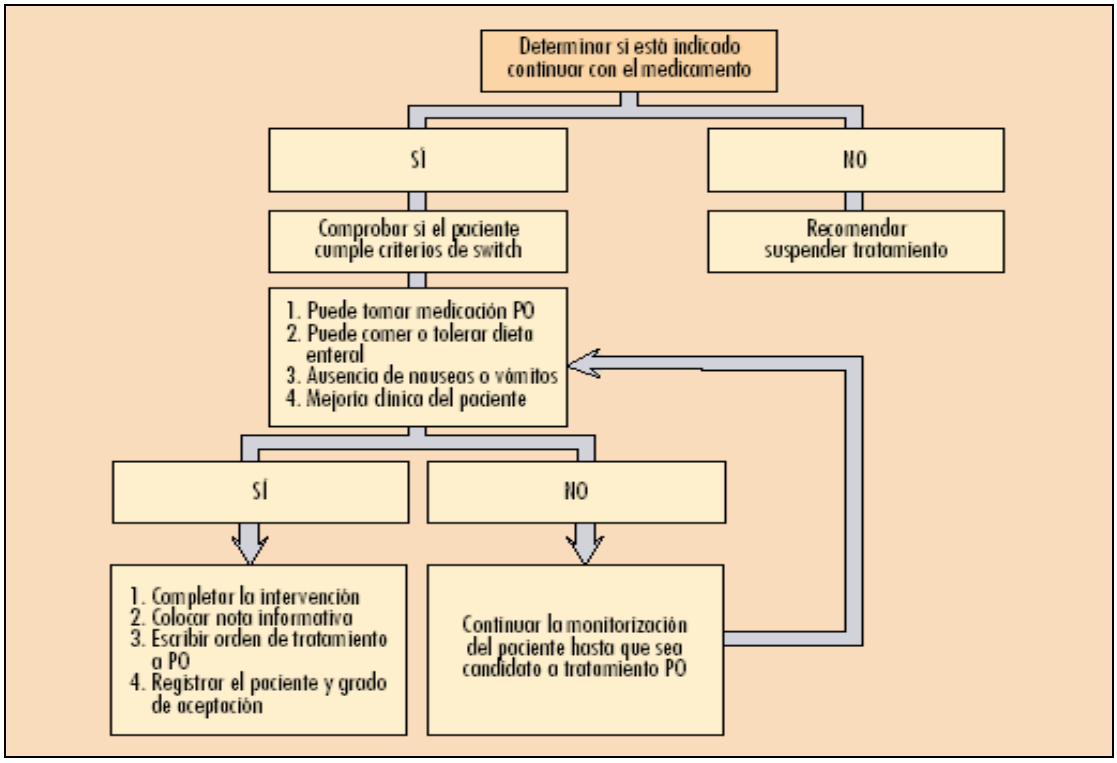


***Figura 1*. Algoritmo de decisión para la actuación del farmacéutico en un programa de terapia secuencial**

Fuente: Martínez, M. (2002 191 /id).

C.4.2.- Terapias de Combinación

La antibióticoterapia combinada es la utilización de más de un agente antibacteriano de una enfermedad infecciosa. Dichas combinaciones se realizan con el fin de:

- Impedir o retrasar la aparición de resistencias.

- Aumentar el espectro de cobertura en las infecciones polimicrobianas.

Existen numerosos ejemplos sobre terapias de combinación que han dado excelentes resultados, algunos de los cuales se muestran en el *Cuadro* 4.

***Cuadro* 4. Ejemplos de Terapias Combinadas con Antimicrobianos**

AUTOR/REFERENCIA	MICROROGANISMOS	ANTIMICROBIANOS	RESULTADOS
Nazmi, S. (2003 200 /id; Ko, 2004 199 /id)	Staphylococcus aureus S. typhimurium	Ceftazidima/imipenem Perfloxacino/imipenen	Sinergismo
Robert, A., et al (2004) (Larsen, 2004 197 /id)	Criptococcus neoformans	Anfotericina B/fluconazol	Sinergismo
Wen-Chien Ko et al (2004) (Ko, 2004 199 /id)	Acinetobacter baumannii	Meropenem /sulbactam	Sinergismo
Drew, R.H. et al (2004) (Drew, 2004 202 /id)	Asperguillus	Anfotericina B complejo lipídico /anfotericina B deoxycholate	Aditivo
Yoon, J. et al (2004) (Jimmy Yoon, 2004 203 /id)	Acinetobacter bauminnii	Polimixyn B /imipenen/Rifampicin	Sinergismo

Las indicaciones del tratamiento antibiótico combinado pueden ser múltiples, pero prácticamente sólo deberían efectuarse en las situaciones que se señala a continuación:

- Infecciones mixtas aerobias/anaerobias.

- Infecciones graves de partes blandas (fascitis necrotizantes, gangrena gaseosa, miositis, osteomielitis, pie diabético, abscesos tardíos de cirugía abdominal).

- Infecciones de difícil acceso (globo ocular, próstata, meninges, órganos inquémicos, osteomielitis crónica).

- Infecciones tardías postoperatorias (abscesos, peritonitis terciaria).

- Infecciones por HIV (Virus de Inmunodeficiencia Humana).

C.5.- Estudios de Prevalencia / Incidencia

Los estudios de prevalencia e incidencia con antibióticos proporcionan datos importantes acerca del uso o mal uso de los antimicrobianos, facilitando la toma de decisiones para la implementación de medidas correctivas para mejorar el uso de los mismos.

De forma general, el término incidencia está relacionado con nuevos casos que se presentan de una determinada enfermedad o problema en un grupo o comunidad, en un cierto período; y los estudios de prevalencia son estudios que frecuentemente se utilizan para estudiar el uso de los antimicrobianos, pudiendo considerarse como estudios descriptivos cuando el objetivo no es evaluar una hipótesis de trabajo. Se clasifican también como estudios de asociación simple cuando es posible vincular los hallazgos obtenidos con atributos poblacionales (Frodking, Scott K., 2002 144 /id).

C.6.- Implantación de Medidas de Barrera

El lavado de las manos es una de las medidas relacionadas con el control de las infecciones que peor se cumple. A ello contribuyen el tiempo que consume y los efectos adversos cutáneos del lavado repetido (Organización Panamericana de la Salud, 2001 204 /id).

Las friegas con alcohol y otras técnicas más sofisticadas pueden su-

perar ambos problemas, pero la adherencia a esta práctica requiere refuerzos educativos continuos, un control de su cumplimiento y retroalimentación del personal. Con campañas agresivas de este tipo se puede conseguir tasas de higiene de las manos del 60% al 80%, suficientes para patógenos poco frecuentes que sólo colonicen una pequeña proporción de pacientes.

CAPITULO III

MARCO METODOLOGICO

3.1. Ambito de Estudio

El estudio fue realizado en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínic Provincial de Barcelona, el cual es un hospital tipo C /alta tecnología), regional, con una capacidad aproximada de 850 camas. El Hospital Clínic de Barcelona fue inaugurado en el año 1907. Es un hospital docente afiliado a las Universidades de Barcelona, de titularidad pública, compuesto por un patronato en el que participan el Ministerio de Sanidad y Consumo, el Ministerio de Sanidad y Ciencia, la Diputación Provincial de Barcelona y el Ayuntamiento de Barcelona. Actúa como centro concertado (proveedor) del CAtSalut y se incluye dentro de los hospitales generales.

En 1995, la dirección del hospital inicia el proceso de reestructuración global de la institución para luego en el año 1996 conformar lo que se le llamó “Proyecto Prisma”, que consistía en adoptar un nuevo modelo organizativo y asistencial enfocado desde el punto de vista de orientar la asistencia sanitaria del hospital al paciente. Dicho proyecto determinó que el hospital estaría conformado por institutos y centros clínicos, los cuales de enumeran a continuación:

- Instituto de Enfermedades Cardiovasculares
- Instituto de Enfermedades Digestivas

- Instituto de Ginecología, Obstetricia y Neonatología
- Instituto de Enfermedades del Sistema Nervioso Central
- Instituto de Neumonología y Cirugía toráxico
- Instituto de Enfermedades Hemtológicasy Oncológicas
- Instituto de Nefrología y Urología
- Instituto del Aparato Locomotor
- Instituto de Psiquiatría y Psicología
- Instituto de Infecciones e Inmunología
- Hospital General

El Hospital Clínic Provincial de Barcelona además de contar con los institutos anteriormente nombrados también cuenta con un Centro de Diagnóstico Biomédico, un centro de Diagnostico Para la Imagen Clínica, una Unidad de Recursos y Servicios comunes Clínicos y una Unidad de Evaluación, Soporte y Prevención Clínica.

3.2. Diseño del Estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo sobre el consumo de antibióticos. El período de estudio fue de cinco años, 1997-2002.

3.3. Variables del Estudio

- Grupos de antibióticos (clasificación).
- Consumo de antibióticos expresado en DDDs.
- Utilización de antibióticos expresada en costo.

- Utilización de antibióticos expresada en unidades.
- Prevalencia.
- Grupos de hospitales.
- Sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos.

3.4 Clasificación de los Antibióticos

El estudio de consumo tal y como lo señala la bibliografía sobre el tema, se realizó de una forma tal que la subsecuente presentación de los datos obtenidos demostraran calidad y comparabilidad de los mismos. Para lo cual se utilizo la clasificación ATC (Clasificación Anatómica Terapéutica Química) y unos parámetros cuantitativos adecuados.

3.4.1. Definición

En lo referente al sistema de clasificación utilizada con el objeto de superar las limitaciones de la clasificación de la EPhMRA (Asociación Europea de Marketing Farmacéutico), en el año 1976 el Nordic Council Of Medicines, con representación de los cuatro países escandinavos e Islandia, desarrolló la Clasificación de la ATC (de Anatómico-Terapeútico-Químico) y la DDD (dosis diaria definida), utilizados como parámetros para la evaluación estadística del consumo de medicamentos en los países Nórdicos.

LA ATC es un sistema de clasificación recomendado internacionalmente por el Drug Utilization Research Group (DURG) de la OMS. Este grupo dependiente de la OMS actualiza periódicamente los contenidos y facilita un manual de usuario para la utilización correcta de la ATC. La clasificación es de tipo alfanumérico, y está basada en la clasificación anatomico-terapéutica de la EPhMRA y del a Internacional Pharmaceutical Market Research Group (IPMRG).

La clasificación utilizada para la realización del presente trabajo de investigación y siguiendo los lineamientos establecidos por la clasificación ATC incluyendo los antimicrobianos utilizados en el Hospital clínico Provincial de Barcelona es la señalada a continuación.

3.4.2. Clasificación ATC y Familias

J01. ANTIBIOTICOS SISTEMICOS

- J01A. TETRACICLINAS
  - J01A1A. Demeclociclina
  - J01A1A. Doxiciclina
  - J01A1A. Minocilina
  - J01A1A. Oxitetraciclina
  - J01A1A. Oxitetraciclina
  - J01A1A. Clortetraciclina
- J01B. CLORANFENICOL Y SIMILARES
  - J01B1A. Cloranfenicol
  - J01B1A. Tianfenicol
- J01C. PENICILINAS
  - J01C1. PENICILINAS SENSIBLES A LA PENICILINASA
    - J01C1A. Bencilpenicilina
    - J01C1A. Bencilpenicilina.benzatínica
    - J01C1A. Bencilpenicilina-procaína
    - J01C1A. Fenoximetilpenicilina
    - J01C1A. Bacampicilina
    - J01C1A. Piperacilina
  - J01C2. PENICILINAS RESISTENTES A LA PENICILINASA
    - J01C2A. Cloxacilina
    - J01C2A. Oxacilina
  - J01C3. PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO
    - J01C3A. Amoxicilina+Clavulánico
    - J01C3A. Amoxicilina+Clavulánico
    - J01C3A. Ampicilina
    - J01C3A. Bacampicilina
    - J01C3A. Amoxicilina

J01C3A. Ampicilina/Sulbactam

J01C3A. Sultamicilina

J01C4. PENICILINAS DE ESPECTRO AMPLIADO GRAMNEGATIVOS

J01C4A. Piperacilina/Tazobactam

J01C4A. Ticarcilina

J01D. CEFALOSPORINAS Y ANÁLOGOS

JO1D1A. CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN

J01D1A1. Cefadrina

J01D1A1. Cefadroxilo

J01D1A1. Cefalexina

J01D1A1. Cefadrina

J01D1A1. Cefalotina

J01D1A1. Cefazolina

J01D1A1. Cefprozilo

JO1D2B. CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

J01D2B1. Cefonicida

J01D2B1. Cefaclor

J01D2B1. Cefuroxima- axetilo

J01D2B1. Cefoxitina

J01D2B1. Cefuroxima

J01D3C. CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

J01D3C1. Ceftibuteno

J01D3C1. Ceftizoxima

J01D3C1. Ceftriaxona

J01D3C1.Ceftazidima

J01D3C1.Cefoperazona

J01D3C1. Cefminox

J01D3C1. Cefpodoxima-Proxetilo

J01D4D. CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN

J01D4D1. Cefepima

J01D5. MONOBACTAMAS

J01D51.Aztreonam

J01D51.Imipenem

J01D51.Meropenem

J01D51.Carbapenem

J01E. RIFAMICINAS

J01E1A. Rifamicina

J01E1A. Rifampicina

J01E1A. Rifabutina

J01F. MACRÓLIDOS

J01F1A. Azitromicina

J01F1A. Claritromicina

J01F1A. Eritromicina

J 01F1A. Espiramicina

J01F1A. Josamicina

J01F1A. Midecamicina

J01F1A. Roxitromicina

J01F2A. LINCOSAMIDAS

J01F2A1. Clindamicina

J01F2A1. Lincomicina

J01G. ESTREPTOMICINA

J01G1A1. Estreptomicina

J01H. AMINOGLUCÓSIDOS

J01H1A. Amikacina

J01H1A. Gentamicina

J01H1A. Tobramicina

J01H1A. Netilmicina

J01J. OTROS ANTIBIÓTICOS

J01J1. ANTIBIÓTICOS GLUCOPEPTÍDICOS

J01J1A. Teicoplanina

J01J1A. Vancomicina

J01J2. NITROIMIDAZOLES

J01J21. Metronidazol

J01J3. OTROS ANTIBIÓTICOS SOLOS

J01J31. Fosfomicina

J01J31. Ornidazol

J02. ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS (excepto específicos dérmicos)

J02A1A. Anfotericina B

J02A1A. Fluconazol

J02A1A. Itraconazol

J02A1A. KetoconazolKetoconazol

J03. QUIMIOTERÁPICOS SISTÉMICOS

J03A1. SULFAMIDAS SOLAS

J03A1A. Sulfadiazina

J03A2. SULFAMIDAS ASOCIADAS CON OTROS ANTIINFECCIOSOS

J03A2A. Cotrimoxazol (Sulfametoxazol + Trimetropim)

J03B. OTROS QUIMIOTERÁPICOS

J03B1. TRIMETROPIN Y SIMILARES SOLOS

JO3B1A. Trimetropin

JO3B1A. Trimetroprim

J03B2. FLUOROQUINOLONAS

J03B2A. Ciprofloxacino

J03B2A. Ofloxacino

J03B2A. Pefloxacino

J03B2A. Norfloxacino

J04. ANTITUBERCULOSOS

J04A1. Capreomicina

J04A1. isoniazida

J04A1. Isoniazida+Piridoxina

J04A1. pirazinamida

J04A1. Isoniazida+Rifampicina

J04A1. Isonaizida+Rifampicina+Pirazinamida

J04A1. Etambutol

J04A1. Isoniazida+Piridoxina+Etambutol

J05. ANTIVIRALES

J05A2A. ANTIVIRALES ACTIVOS CONTRA HERPESVIRUS

J05A2A1. Aciclovir

J05A2A1. Famciclovir

J05A2A1. Foscarnet

J05A2A1. Ganciclovir

J05A2A1. Valaciclovir

J08. OTROS ANTIINFECCIOSOS INCLUÍDOS LEPROSTÁTICOS

J08A1. LEPROSTÁTICOS

J08A1A. Dapsona

Las familias en estudio fueron las de mayor consumo según estudios anteriores y son señaladas a continuación:

- Peniclinas.
- Cefalosporinas.
- Monobactamas.
- Tetraciclinas.
- Macrólidos.
- Antifúngicos (para el estudio comparativo de las DDDs/100 estancias día fue excluido para anfotericinas, debido a la no disponibilidad de datos por parte de los 57 hospitales españoles -THE- y cinco Hospitales Regionales -HRE-).
- Aminoglucósidos.
- Fluoroquinolonas.
- Linsosamidas.
- Antivíricos.
- Glucopéptidos.

Las penicilinas fueron clasificadas a su vez por su espectro de acción, como se muestra a continuación:

- Penicilinas Activas frente a Gram Positivos.
- Penicilinas Resistentes a Penicilinazas.
- Penicilinas de Amplio Espectro.

Las cefalosporinas también fueron clasificadas en:

- Cefalosporinas de Primera Generación.
- Cefalosporinas de Segunda Generación.
- Cefalosporinas de Tercera Generación.
- Cefalosporinas de Cuarta Generación.

3.5. DDDs/100 Estancias-Día

3.5.1. Definición

LA DDD ó dosis diaria, se define como “la dosis media diaria de mantenimiento del fármaco en su principal indicación en adultos. Ésta unidad de medida posee ventajas sobre otras utilizadas para expresar resultados de consumo (nº de envases o unidades, total de gramos, litros, etc.), pues permite hacer comparaciones sin tener en cuenta los precios o el tipo de preparación utilizada. Normalmente las DDD son iguales para las distintas vías de administración pero para los fármacos administrados en dosis claramente distintas según la vía de administración se establece diferentes DDD, una para cada vía. En general, el número de DDD consumidas en un área geográfica se expresa por 1000 habitantes día.

Este parámetro puede proporcionar una estimación del número de pacientes tratados diariamente con un determinado fármaco (siempre que se trate de tratamientos crónicos. Es importante resaltar que las DDD también tienen sus limitaciones y es que su valor como aproximación a la exposición de una población a los medicamentos se ve limitada ya que no equivale a la dosis diaria prescrita, además de saber que no todos los fármacos prescritos ó dispensados se consumen, por otro lado refleja las indicaciones por las que se utilizan los medicamentos y, además un mismo fármaco puede tener dosis diferentes para distintas indicaciones. Según criterio propio y basado en las

experiencias obtenidas por diferentes autores, la mejor medida para valorar el consumo de los antimicrobianos y luego poder establecer comparaciones entre varios hospitales que es uno de los objetivos del presente estudio es mediante las DDDs/100 estancias día.

Siguiendo el mismo orden de ideas a continuación se presentan los cálculos referidos a las DDD:

3.5.2. Cálculo del Consumo de Antibióticos del Hospital Clínic Provincial de Barcelona mediante las DDDs/100 Estancias-Día (Años 1997-2001)

A.- Objetivo

obtener los consumos de los antimicrobianos utilizados en el HCP (hospital Clínico Provincial de Barcelona) en Dosis Diarias definidas (Dosis diaria de mantenimiento para un adulto), para el posterior estudio comparativo con cinco (5) Hospitales Regionales Españoles, y con cincuenta y siete (57) Hospitales Españoles a los cuales se les ha dado las denominaciones de HRE (HOSPITALES REGIONALES ESPAÑOLES) Y THE (TODOS LOS HOPSITALES ESPAÑOLES) respectivamente.

B.- Material y Métodos

B.1.- Obtención de Datos

A partir del sistema informático de gestión de servicio de farmacia del HCP (SAP), se obtuvo los consumos de antibióticos en unidades de los años en estudio, 1997-2002. El SAP el un sistema informático de gestión hospitalaria adquirido por el Hospital Clínic con programas adecuados a cubrir las necesidades del hospital y sus diferentes departamentos y servicios. En el caso del servicio de farmacia el SAP fue adquirido con la finalidad de contro-

lar dos puntos importantes como:

- Materia prima.

- Medicamentos: Mediante el SAP el servicio de farmacia puede controlar: (a) Las entradas de los medicamentos; (b) Dispensación de los medicamentos; (c) Coste de paciente.

Para el presente estudio se utilizó lo relacionado a la dispensación de los medicamentos a los pacientes hospitalizados y coste de paciente. Se obtuvo el consumo en unidades de cada uno de los antimicrobianos y posteriormente fue necesaria la conversión de las unidades a gramos para la posterior introducción de los mismos a la base de datos de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) ver registro de datos.

B.2.- Registro de Datos

B.2.1.- Proyecto SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria)

Entre los proyectos que la SEFH lleva a cabo a través de su página Web (http://www.sefh.es) , está del “Estudio de Utilización de Medicamentos (Proyecto DDDs)”, el cual permite la introducción de datos de consumo en unidades de medidas (gramos, miligramos) ó en Unidades de Dosificación viales, cápsulas, grageas, comprimidos, jarabes, etc.) hasta el año 2001, para la posterior obtención de las DDDs/ 100 estancias día. El programa Informático calcula automáticamente para cada antibiótico las DDDs consumidas por 100 estancias a partir de los datos de consumos introducidos, proporcionando el resultado de forma global, a la vez que proporciona información de todos los hospitales participantes en el proyecto de la SEFH, por tipo de hospital y de manera individualizada para cada hospital. Para su cálculo utiliza la siguiente formula:

$$\text{DDDs/100 Estancias-Día} = \frac{\text{Consumo Anual de Fármaco (g) x 100}}{\text{DDD x No. Estancias Anuales}}$$

El consumo del fármaco se introdujo en las mismas unidades que las DDDs, en gramos. Para tal fin se hizo la conversión para cada antibiótico de unidades a gramos, debido a que el sistema informático de farmacia tiene el consumo en unidades. Para lo cual se multiplicó las unidades de cada renglón por los gramos contenidos en la forma farmacéutica las estancias de cada año en estudio y datos referente al tipo de hospital (ver *Figura* 2).

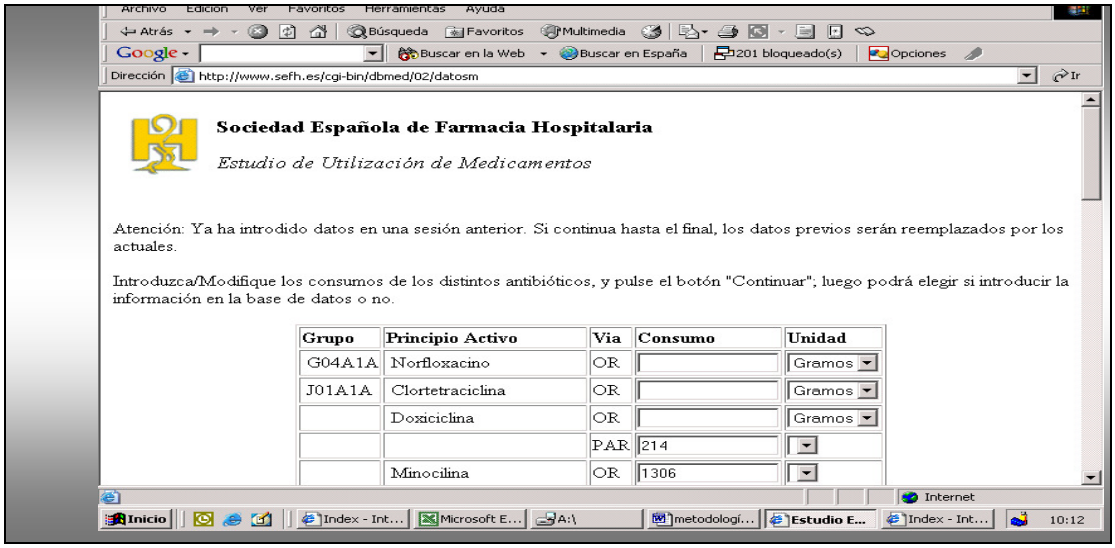


***Figura* 2. Base de datos de la SEFH para la Introducción de Datos para el Cálculo de las DDDs/100 Estancias-Día**

Fuente: Servicio de Farmacia del Hospital Clínic de Barcelona. La figura muestra la página Web de la SEFH para la introducción de datos para el cálculo de lassDDDs/100 estancias Día, dónde se destaca los grupos terapéuticos según la clasificación ATC (Anatomical Therapeutical Clasification).

Una vez introducidos los datos en la base de datos de la SEFH se obtuvo los valores de las DDDs/100 estancias día para los años en que la base de datos estaba activa.

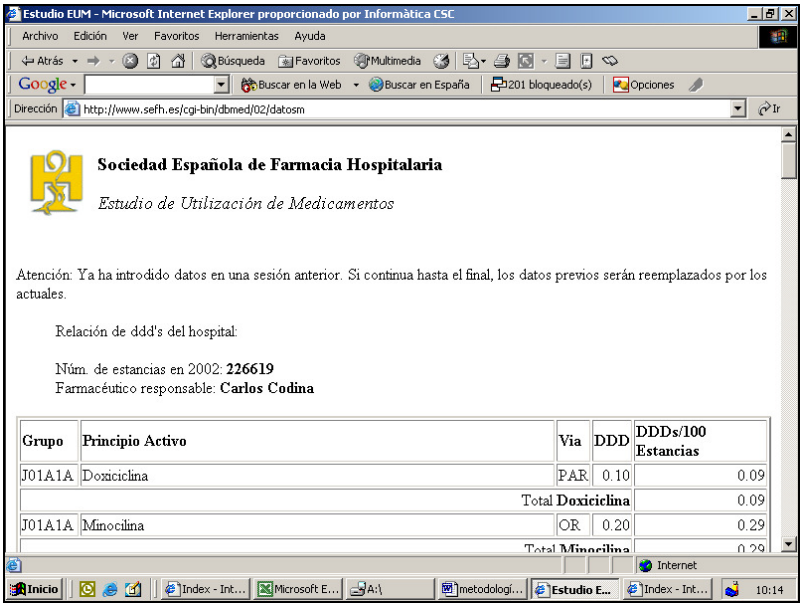


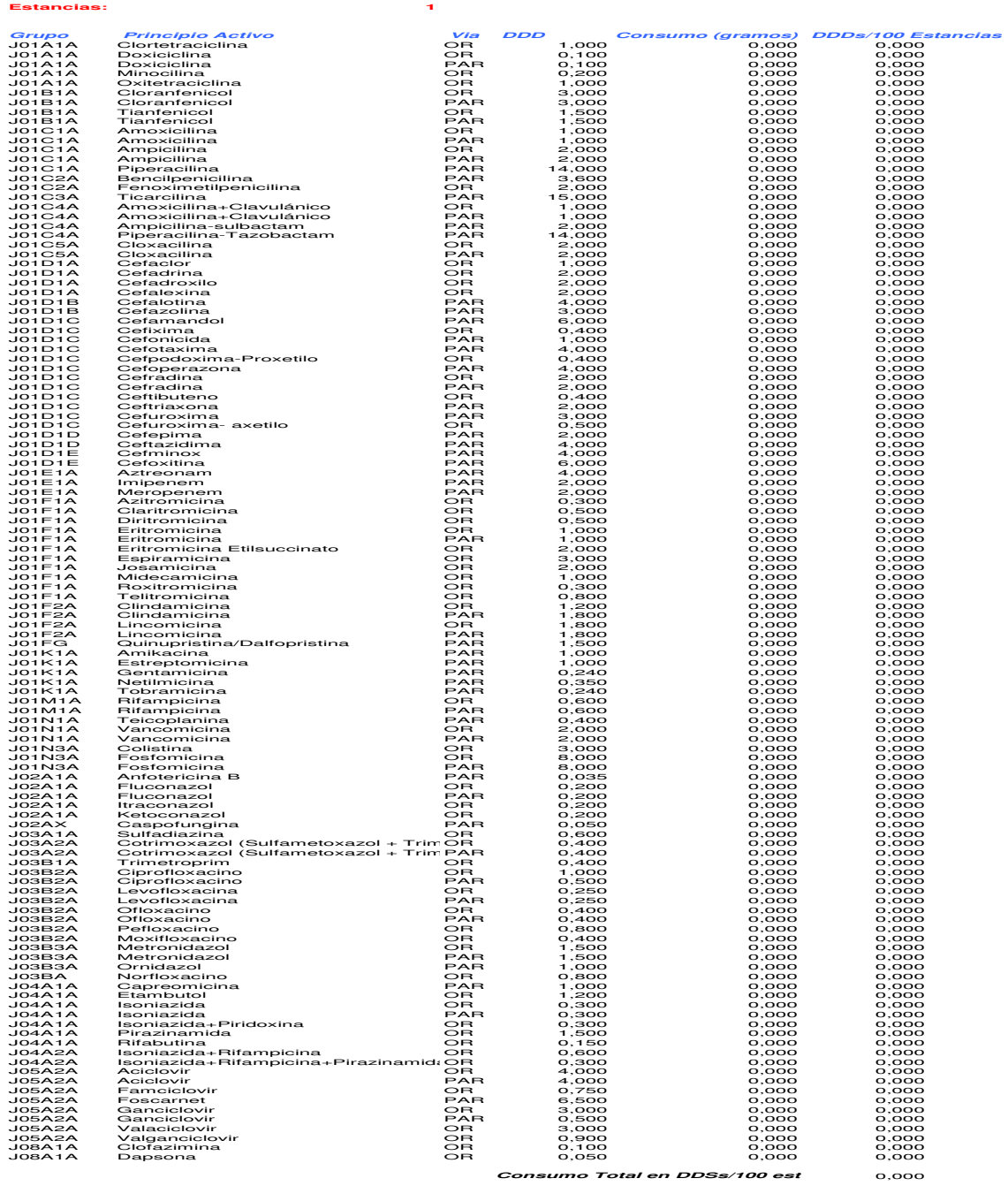
***Figura* 3. Forma de Presentación de los Resultados Obtenidos de las DDDs/100 Estancias-Día en la Base de Datos de la SEFH**

Fuente: Servicio de Farmacia Hospital Clínic de BArcelona. La figura muestra los resultados de las DDDs/100 estancias-día, calculada por la base de datos de la SEFH, donde se muestra el número de estancias para el año de estudio, además de grupo terapéutico según la clasificación ATC, el principio activo, la vía la DDD y la DDDs/100 estancias–día.

Para la medida de la exposición al medicamento se utilizaron valores de DDD establecidos por el *Nordic Council***.** En aquellos antibióticos en los que no se había definido este valor se utilizó el definido por el grupo de estudios de utilización de medicamentos de la SEFH.

B.2.2.- Plantilla Excel SEFH

Para la introducción y obtención de los datos correspondientes al año 2002, fue necesario utilizar la plantilla en formato Excel proporcionada por la SEFH, la cual es mostrada en la tabla 1, los datos una vez introducidos automáticamente calcula las DDDs/100 estancias día quedando como se muestra en la FIGURA X.



Estancias: 1

Grupo	Principio Activo	Vía	DDD	Consumo (gramos)	DDDs/100 Estancias
J01A1A	Clortetraciclina	OR	1,000	0,000	0,000
J01A1A	Doxiciclina	OR	0,100	0,000	0,000
J01A1A	Doxiciclina	PAR	0,100	0,000	0,000
J01A1A	Minociclina	OR	0,200	0,000	0,000
J01A1A	Oxitetraciclina	OR	1,000	0,000	0,000
J01B1A	Cloranfenicol	OR	3,000	0,000	0,000
J01B1A	Cloranfenicol	PAR	3,000	0,000	0,000
J01B1A	Tianfenicol	OR	1,500	0,000	0,000
J01B1A	Tianfenicol	PAR	1,500	0,000	0,000
J01C1A	Amoxicilina	OR	1,000	0,000	0,000
J01C1A	Amoxicilina	PAR	1,000	0,000	0,000
J01C1A	Ampicilina	OR	2,000	0,000	0,000
J01C1A	Ampicilina	PAR	2,000	0,000	0,000
J01C1A	Piperacilina	PAR	14,000	0,000	0,000
J01C2A	Bencilpenicilina	PAR	3,600	0,000	0,000
J01C2A	Fenoximetilpenicilina	OR	2,000	0,000	0,000
J01C3A	Ticarcilina	PAR	15,000	0,000	0,000
J01C4A	Amoxicilina+Clavulánico	OR	1,000	0,000	0,000
J01C4A	Amoxicilina+Clavulánico	PAR	1,000	0,000	0,000
J01C4A	Ampicilina-sulbactam	PAR	2,000	0,000	0,000
J01C4A	Piperacilina-Tazobactam	PAR	14,000	0,000	0,000
J01C5A	Cloxacilina	OR	2,000	0,000	0,000
J01C5A	Cloxacilina	PAR	2,000	0,000	0,000
J01D1A	Cefaclor	OR	1,000	0,000	0,000
J01D1A	Cefadrina	OR	2,000	0,000	0,000
J01D1A	Cefadroxilo	OR	2,000	0,000	0,000
J01D1A	Cefalexina	OR	2,000	0,000	0,000
J01D1B	Cefalotina	PAR	4,000	0,000	0,000
J01D1B	Cefazolina	PAR	3,000	0,000	0,000
J01D1C	Cefamandol	PAR	6,000	0,000	0,000
J01D1C	Cefixima	OR	0,400	0,000	0,000
J01D1C	Cefonicida	PAR	1,000	0,000	0,000
J01D1C	Cefotaxima	PAR	4,000	0,000	0,000
J01D1C	Cefpodoxima-Proxetilo	OR	0,400	0,000	0,000
J01D1C	Cefoperazona	PAR	4,000	0,000	0,000
J01D1C	Cefradina	OR	2,000	0,000	0,000
J01D1C	Cefradina	PAR	2,000	0,000	0,000
J01D1C	Ceftibuteno	OR	0,400	0,000	0,000
J01D1C	Ceftriaxona	PAR	2,000	0,000	0,000
J01D1C	Cefuroxima	PAR	3,000	0,000	0,000
J01D1C	Cefuroxima- axetilo	OR	0,500	0,000	0,000
J01D1D	Cefepima	PAR	2,000	0,000	0,000
J01D1D	Ceftazidima	PAR	4,000	0,000	0,000
J01D1E	Cefminox	PAR	4,000	0,000	0,000
J01D1E	Cefoxitina	PAR	6,000	0,000	0,000
J01E1A	Aztreonam	PAR	4,000	0,000	0,000
J01E1A	Imipenem	PAR	2,000	0,000	0,000
J01E1A	Meropenem	PAR	2,000	0,000	0,000
J01F1A	Azitromicina	OR	0,300	0,000	0,000
J01F1A	Claritromicina	OR	0,500	0,000	0,000
J01F1A	Diritromicina	OR	0,500	0,000	0,000
J01F1A	Eritromicina	OR	1,000	0,000	0,000
J01F1A	Eritromicina	PAR	1,000	0,000	0,000
J01F1A	Eritromicina Etilsuccinato	OR	2,000	0,000	0,000
J01F1A	Espiramicina	OR	3,000	0,000	0,000
J01F1A	Josamicina	OR	2,000	0,000	0,000
J01F1A	Midecamicina	OR	1,000	0,000	0,000
J01F1A	Roxitromicina	OR	0,300	0,000	0,000
J01F1A	Telitromicina	OR	0,800	0,000	0,000
J01F2A	Clindamicina	OR	1,200	0,000	0,000
J01F2A	Clindamicina	PAR	1,800	0,000	0,000
J01F2A	Lincomicina	OR	1,800	0,000	0,000
J01F2A	Lincomicina	PAR	1,800	0,000	0,000
J01FG	Quinupristina/Dalfopristina	PAR	1,500	0,000	0,000
J01K1A	Amikacina	PAR	1,000	0,000	0,000
J01K1A	Estreptomicina	PAR	1,000	0,000	0,000
J01K1A	Gentamicina	PAR	0,240	0,000	0,000
J01K1A	Netilmicina	PAR	0,350	0,000	0,000
J01K1A	Tobramicina	PAR	0,240	0,000	0,000
J01M1A	Rifampicina	OR	0,600	0,000	0,000
J01M1A	Rifampicina	PAR	0,600	0,000	0,000
J01N1A	Teicoplanina	PAR	0,400	0,000	0,000
J01N1A	Vancomicina	OR	2,000	0,000	0,000
J01N1A	Vancomicina	PAR	2,000	0,000	0,000
J01N3A	Colistina	OR	3,000	0,000	0,000
J01N3A	Fosfomicina	OR	8,000	0,000	0,000
J01N3A	Fosfomicina	PAR	8,000	0,000	0,000
J02A1A	Anfotericina B	PAR	0,835	0,000	0,000
J02A1A	Fluconazol	OR	0,200	0,000	0,000
J02A1A	Fluconazol	PAR	0,200	0,000	0,000
J02A1A	Itraconazol	OR	0,200	0,000	0,000
J02A1A	Ketoconazol	OR	0,200	0,000	0,000
J02AX	Caspofungina	PAR	0,050	0,000	0,000
J03A1A	Sulfadiazina	OR	0,600	0,000	0,000
J03A2A	Cotrimoxazol (Sulfametoxazol + Trim	OR	0,400	0,000	0,000
J03A2A	Cotrimoxazol (Sulfametoxazol + Trim	PAR	0,400	0,000	0,000
J03B1A	Trimetoprim	OR	0,400	0,000	0,000
J03B2A	Ciprofloxacino	OR	1,000	0,000	0,000
J03B2A	Ciprofloxacino	PAR	0,500	0,000	0,000
J03B2A	Levofloxacina	OR	0,250	0,000	0,000
J03B2A	Levofloxacina	PAR	0,250	0,000	0,000
J03B2A	Ofloxacino	OR	0,400	0,000	0,000
J03B2A	Ofloxacino	PAR	0,400	0,000	0,000
J03B2A	Pefloxacino	OR	0,800	0,000	0,000
J03B2A	Moxifloxacino	OR	0,400	0,000	0,000
J03B3A	Metronidazol	OR	1,500	0,000	0,000
J03B3A	Metronidazol	PAR	1,500	0,000	0,000
J03B3A	Ornidazol	PAR	1,000	0,000	0,000
J03BA	Norfloxacino	OR	0,800	0,000	0,000
J04A1A	Capreomicina	PAR	1,000	0,000	0,000
J04A1A	Etambutol	OR	1,200	0,000	0,000
J04A1A	Isoniazida	OR	0,300	0,000	0,000
J04A1A	Isoniazida	PAR	0,300	0,000	0,000
J04A1A	Isoniazida+Piridoxina	OR	0,300	0,000	0,000
J04A1A	Pirazinamida	OR	1,500	0,000	0,000
J04A1A	Rifabutina	OR	0,150	0,000	0,000
J04A2A	Isoniazida+Rifampicina	OR	0,600	0,000	0,000
J04A2A	Isoniazida+Rifampicina+Pirazinamid	OR	0,300	0,000	0,000
J05A2A	Aciclovir	OR	4,000	0,000	0,000
J05A2A	Aciclovir	PAR	4,000	0,000	0,000
J05A2A	Famciclovir	OR	0,750	0,000	0,000
J05A2A	Foscarnet	PAR	6,500	0,000	0,000
J05A2A	Ganciclovir	OR	3,000	0,000	0,000
J05A2A	Ganciclovir	PAR	0,500	0,000	0,000
J05A2A	Valaciclovir	OR	3,000	0,000	0,000
J05A2A	Valganciclovir	OR	0,900	0,000	0,000
J08A1A	Clofazimina	OR	0,100	0,000	0,000
J08A1A	Dapsona	OR	0,050	0,000	0,000
			Consumo Total en DDSs/100 est		0,000

Figura 4. Plantilla Excel para la Introducción de Datos para la Obtención de las DDDs/100 Estancias-Día del Hospital Clínic Provincial de Barcelona

Fuente: http://www.sefh.es/EUM/plantilla_DDD.xls. En la tabla se muestra los antibióticos siguiendo la clasificación ATC. Se observa las vía de administración con las DDD establecidas por la Nordic Council y la columna correspondiente al resultado del cálculo de la DDDs/100 estancias día de cada uno de los ATB en estudio.

3.5.3. Estudio Comparativo del Consumo de Antibióticos en DDDs/100 Estancias-Día entre Hospitales Regionales Españoles (HRE) y Todos los Hospitales Españoles (THE)

A.- Objetivo

Establecer la comparación de los consumos del Hospital Clínic Provincial de Barcelona con 57 Hospitales Españoles de diferentes categorías y cinco Hospitales Regionales Españoles.

B.- Material y Métodos

Para llevar a cabo dicho estudio se realizó una base de datos "ACCESS" con la finalidad de facilitar el estudio, además de la utilización de las variables descritas a continuación:

- HCP: Hospital Clínic Provincial de Barcelona.
- THE: Todos los Hospitales Españoles (56 Hospitales Españoles).
- HRE: Hospitales Regionales Españoles (5 hospitales Regionales Españoles).

B.1.- Obtención de Datos

Los datos fueron obtenidos del consumo de antibióticos de HCP (Hospital Clínic Provincial de Barcelona) del punto 3.2.2 y los datos de los 57 Hospitales Españoles y cinco Hospitales Regionales Españoles que fueron proporcionados por la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria).

B.2.- Registro de Datos

Para una fácil identificación en la base de datos se utilizaron las siguientes denominaciones o variables (campos de la base de datos Access):

- *Grupo*: grupo ATC al cual pertenece el antibiótico.
- *Principio Activo*: nombre genérico del Principio Activo.
- *Vía*: vía de administración.
- *THE 97 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de Todos los Hospitales Españoles para el año 1997.
- *HRE 97 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de los Hospitales Regionales Españoles para el año 1997.
- *HCP 97 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs del Hospital Clínci Provincial de Barcelona para el año 1997.
- *THE 98 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de Todos los Hospitales Españoles para el año 1998.
- *HRE 98 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de los Hospitales Regionales Españoles para el año 1998.
- *HCP 98 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs del Hospital Clínci Provincial de Barcelona para el año 1998.
- *THE 99 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de Todos los Hospitales Españoles para el año 1999.
- *HRE 99 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de los Hospitales Regionales Españoles para el año 1999.
- *HCP 99 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs del Hospital Clínic Provincial de Barcelona para el año 1999.

- *THE 00 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de Todos los Hospitales Españoles para el año 2000.

- *HRE 00 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de los Hospitales Regionales Españoles para el año 2000.

- *HCP 00 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs del Hospital Clínci Provincial de Barcelona para el año 2000.

- *THE 01 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de Todos los Hospitales Españoles para el año 2001.

- *HRE 01 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de los Hospitales Regionales Españoles para el año 2001.

- *HCP 01 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs del Hospital Clínci Provincial de Barcelona para el año 2001.

- *THE 02 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de Todos los Hospitales Españoles para el año 2002.

- *HRE 02 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs de los Hospitales Regionales Españoles para el año 2002.

- *HCP 02 DDDs/estancia-día*: consumo de las DDDs del Hospital Clínic Provincial de Barcelona para el año 2002.

Una vez realizada la base de datos ACCES, se obtuvo la tabla del estudio comparativo, según se muestra en las siguientes figuras.

GRUPO	RINCIPIO ACTIV	VÍA	THE97	HRE97	HCP97	THE98	HRE98	HCP98	THE99	HRE99	HCP99	THE00	HRE00	HCP00	THE01	HRE01	HCP01
J05A2A1	Aciclovir	OR	0.922	1,101	1,286	0,417	0,576	0,390	0.188	0,236	0,381	0,156	0,178	0,469	0,452	0,631	1,832
J05A2A1	Aciclovir	PAR	0.528	0,529	0,755	0,403	0,481	1,019	0.094	0,133	0,197	0,092	0,112	0,234	0,412	0,581	1,376
J01H1A	Amikacina	PAR	1.197	0,647	3,743	0,939	0,973	3,900	0.885	0,960	4,032	0,923	1,059	3,666	1,04	1,071	3,529
J01C3A	Amoxicilina	OR	8.405	11,695	2,815	7,225	9,269	2,809	5.047	5,549	2,198	5,422	5,504	0,215	5,205	4,679	0,030
J01C3A	Amoxicilina	PAR	0.004	0,000	0,000	0,020	0,017	0,000	0.028	0,044	0,000	0,023	0,037	0,000	0,119	0,189	0,000
J01C3A	Amoxicilina+Clavulánico	OR	12.334	9,574	10,452	13,280	14,288	14,369	13.310	13,439	16,279	14,826	14,038	13,889	14,149	13,724	9,630
J01C3A	Amoxicilina+Clavulánico	PAR	12.094	8,817	1,584	11,206	11,116	2,206	16.865	18,814	4,982	18,701	19,815	6,917	19,972	18,395	11,173
J01C3A	Ampicilina	OR	0.127	0,000	0,000	0,074	0,032	0,000	0.031	0,017	0,000	0,124	0,212	0,000	0,021	0,021	0,000
J01C3A	Ampicilina	PAR	1.508	1,497	4,811	1,374	1,448	4,994	1.465	1,501	5,175	1,618	1,794	5,164	1,976	2,288	5,381
J01C3A	Ampicilina-sulbactam	PAR	0,000	0,000	0,000	0,048	0,068	0,301	0.055	0,055	0,083	0,066	0,040	0,000	0,04	0,051	0,065
J02A1A	Anfotericina B	PAR	1.302	0,992	1,470	1,192	1,714	1,267	0.923	1,262	1,161	0,922	1,200	0,923	1,457	2,055	6,148
J01F1A	Azitromicina	OR	0.091	0,204	0,545	0,310	0,439	1,584	0.308	0,242	2,899	0,389	0,471	0,764	0,689	0,885	3,419
J01D51	Aztreonam	PAR	0.413	0,466	0,320	0,272	0,318	2,601	0.251	0,311	0,263	0,276	0,309	0,227	0,219	0,280	0,232
J01C3A	Bacampicilina	OR	0.012	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000	0.008	0,014	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
J01C1A	Bencilpenicilina	PAR	0.879	0,984	0,394	0,999	1,339	0,099	0.688	0,842	0,216	0,614	0,765	0,289	0,634	0,706	0,200
J01C1A	Bencilpenicilina Benzatina	PAR	0.009	0,033	0,095	0,012	0,007	0,089	0.011	0,007	0,066	0,005	0,005	0,111	0,012	0,007	0,011
J01C1A	Bencilpenicilina Procaina	PAR	0.005	0,000	0,043	0,004	0,001	0,017	0.003	0,002	0,012	0,002	0,002	0,005	0,004	0,006	0,004
J01C1A	Bencilpenicilina+bencilpenicilina-procaina+bencilpenicilina-benzatina	PAR	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0.001	0,001	0,000	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
J04A1	Capreomicina	PAR	0.000	0,000	0,000	0,004	0,006	0,000	0.001	0,001	0,000	0,006	0,011	0,000	0,000	0,000	0,000
J01D2B1	Cefaclor	OR	0.076	0,117	0,011	0,100	0,151	0,005	0.158	0,260	0,004	0,184	0,269	0,004	0,138	0,180	0,002
J01D1A1	Cefadrina	OR	0.023	0,000	0,000	0,013	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,003	0,000
J01D1A1	Cefadrina	PAR	0.030	0,000	0,000	0,045	0,079	0,000	0.010	0,017	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
J01D1A1	Cefadroxilo	OR	0.058	0,012	0,000	0,042	0,017	0,000	0.041	0,039	0,000	0,024	0,015	0,000	0,011	0,014	0,000
J01D1A1	Cefalexina	OR	0.149	0,301	0,003	0,250	0,328	0,166	0.186	0,255	0,021	0,219	0,303	0,021	0,231	0,206	0,025
J01D1A1	Cefalotina	PAR	0.000	0,000	0,010	0,003	0,004	0,003	0.000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,004
J01D2B1	Cefamandol	PAR	0,000	0,000	0,018	0,023	0,000	0,001	0.000	0,000	0,003	0,013	0,023	0,001	0,017	0,000	0,001
J01D1A1	Cefazolina	PAR	1.676	1,958	0,489	2,207	2,315	0,573	2.204	1,922	0,559	2,330	2,095	0,687	2,407	2,448	0,667
J01D4D1	Cefepima	PAR	0.300	0,118	0,340	0,330	0,439	1,338	0.908	1,126	5,029	1,201	1,687	5,529	0,819	0,931	3,220
J01D3C1	Cefixima	OR	0.231	0,000	0,619	0,223	0,101	0,565	0.246	0,301	0,691	0,191	0,065	0,727	0,147	0,104	0,776
J01D3C1	Cefminox	PAR	0.002	0,000	0,033	0,027	0,027	0,131	0.032	0,043	0,218	0,006	0,010	0,304	0,109	0,131	0,471
J01D2B1	Cefonicida	PAR	0.980	0,864	2,605	0,980	0,756	1,803	0.894	0,950	1,554	1,022	0,970	0,902	1,188	0,659	0,707
J01D3C1	Cefoperazona	PAR	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0.000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
J01D3C1	Cefotaxima	PAR	1.856	1,624	3,566	1,564	1,437	3,017	2.290	2,403	3,027	2,038	1,838	2,103	1,491	1,512	1,266
J01D2B1	Cefoxitina	PAR	0.449	0,278	0,039	0,344	0,286	0,000	0.249	0,233	0,017	0,251	0,270	0,018	0,251	0,266	0,007
J01D3C1	Cefpodoxima-Proxetilo	OR	0.000	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000	0.002	0,000	0,000	0,008	0,000	0,000	0,036	0,004	0,000
J01D1A1	Cefprozilo	OR	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0.000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
J01D1A1	Cefradina	OR	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0.005	0,009	0,000	0,003	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000
J01D3C1	Ceftazidima	PAR	0.852	0,733	0,717	0,856	0,937	1,747	1.095	1,265	1,750	1,023	1,032	1,891	0,854	0,940	1,011
J01D3C1	Ceftibuteno	OR	0.000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,068	0.000	0,000	0,118	0,000	0,000	0,231	0,017	0,027	0,337
J01D3C1	Ceftriaxona	PAR	3.553	3,727	4,729	3,137	3,399	5,482	2.873	2,625	5,393	2,551	2,135	5,143	2,85	2,640	6,093
J01D2B1	Cefuroxima	PAR	0.827	0,338	0,250	0,700	0,764	0,180	0.668	0,802	0,171	0,589	0,631	0,380	0,705	0,781	0,508
J01D2B1	Cefuroxima-axetilo	OR	2.928	1,899	0,090	2,742	3,355	0,620	2.176	2,291	0,624	1,952	1,948	0,515	2,574	2,739	0,313
J03B2A	Ciprofloxacino	OR	5.165	3,445	8,274	4,758	5,439	7,232	4.551	4,685	6,755	4,573	4,542	7,058	5,026	5,976	6,251
J03B2A	Ciprofloxacino	PAR	1.489	0,882	2,306	1,776	1,897	2,167	1.705	1,852	2,467	2,003	2,179	1,450	2,4	2,692	4,897
J01F1A	Claritromicina	OR	2.210	2,170	1,655	3,057	2,632	1,652	3.724	4,139	1,926	3,450	2,922	1,913	2,965	2,807	1,990
J01F1A	Claritromicina	PAR	0.025	0,002	0,000	0,177	0,165	0,000	0.380	0,417	0,000	0,451	0,445	0,315	0,393	0,385	0,438
J01F2A1	Clindamicina	OR	0.510	0,484	1,559	0,502	0,536	1,208	0.407	0,426	1,066	0,376	0,454	0,902	0,429	0,529	0,933
J01F2A1	Clindamicina	PAR	1.798	1,454	2,138	1,398	1,336	2,110	1.314	1,449	1,903	1,328	1,445	1,872	1,364	1,362	1,569
J01B1A	Cloranfenicol	OR	0.000	0,000	0,000	0,003	0,005	0,000	0.001	0,000	0,000	0,001	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
J01B1A	Cloranfenicol	PAR	0.003	0,005	0,000	0,006	0,004	0,000	0.003	0,005	0,000	0,005	0,007	0,010	0,004	0,003	0,000
J01A1A	Clortetraciclina	OR	0.000	0.000	0.000	0,000	0.000	0,011	0.002	0,003	0,016	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,003
J01C2A	Cloxacilina	OR	0.759	0,966	1,141	0,911	1,079	0,962	0.769	0,706	0,913	0,726	0,771	0,882	0,648	0,598	0,737
J01C2A	Cloxacilina	PAR	2.621	2,823	3,006	1,975	2,375	3,206	2.125	2,325	3,044	2,114	2,611	3,288	1,999	2,785	4,196

***Figura* 5. Hoja de Datos generada a partir de la Base de Datos Access para la realización del Estudio Comparativo de las DDDs/100 Estancias-Día entre THE, HRE y HCP (1997-2002)**

Fuente: Hospital Clínic Provincial de Barcelona. En la tabla se muestra el registro de las DDDs/100 Estancias-Día para THE, HRE y HCP.

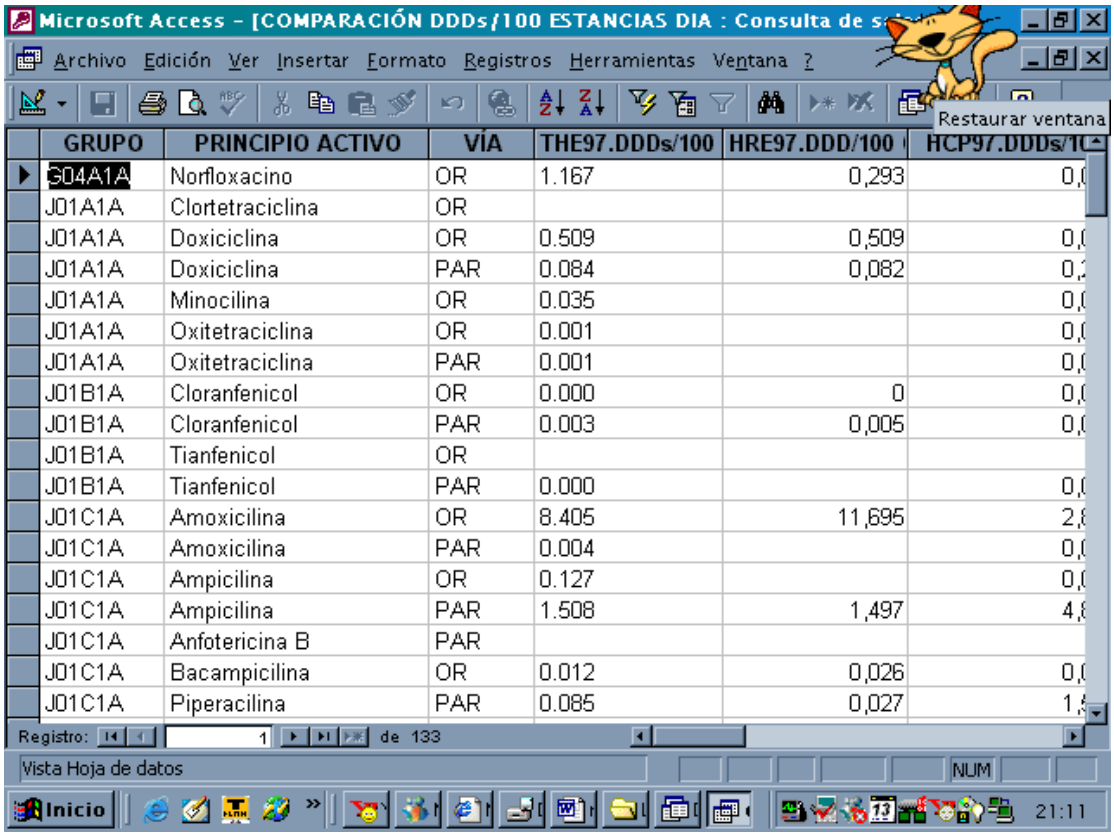


***Figura* 6. Formato Access para el Registro de la Data requerida para realizar el Estudio Comparativo de las DDDs/100 Estancias-Día entre THE, HRE y HCP**

B.3.- Técnicas de Análisis

B.3.1.- Tabulación y Representación Gráfica

El estudio comparativo de las DDDs/100 Estancias-Día para los diferentes grupos de hospitales comenzó por la elaboración de tablas y gráficos comparativos agrupando la data por familias de antibióticos de acuerdo a lo estipulado por la clasificación ATC.

De la base de datos ACCESS se extrajeron los datos correspondientes a las familias de mayor consumo.

Dicho estudio comparativo fue presentado en tablas clasificatorias en

familias y años para la subsiguiente representación gráfica.

B.3.2.- Verificación de la Hipótesis

El estudio comparativo del consumo de ATB mediante las DDDs/100 Estancias-Día de los antibióticos utilizados en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona (HCP), respecto a cincuenta y siete (57) Hospitales Españoles (THE) de diferente categoría y cinco (5) Hospitales Regionales Españoles (HRE), se llevó a cabo bajo la *hipótesis descriptiva* de que el consumo de ATB en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona es mayor, en términos relativos, que en los hospitales regionales y españoles en general, denotando ello una inadecuada utilización de estos medicamentos.

Para verificar dicha hipótesis se utilizó tres técnicas de análisis diferentes a fin de comparar el consumo (expresado en DDDs/100 Estancias-Día) entre los tres grupos de hospitales (THE, HRE y HCP). Todas las técnicas son análisis de varianza; pero, debido a ciertas restricciones, hubo que utilizar tres tipos distintos, a saber:

- Análisis de Varianza Unidireccional paramétrico. Esta técnica se utilizó para comparar los tres grupos de hospitales en cada uno de los años del período objeto de estudio. Se calculó cinco ANOVAs de este tipo.

- Análisis de Varianza no paramétrico para muestras relacionadas de Friedman. Esta técnica se utilizó para comparar los cinco años del período de estudio en cada uno de los grupos de hospitales. Hubo que trabajar con esta técnica en este caso debido a que los grupos de datos de un año a otro están relacionados entre sí por la dependencia serial de la serie temporal; en otras palabras, se trata del mismo “grupo de sujetos” medidos en diferentes momentos del tiem-

po, es decir, un total de cinco observaciones o mediciones (1997 a 2001) por cada "grupo de sujetos" (THE, HRE, HCP). Se calculó tres AVARs de este tipo. También se empleó este análisis para comparar los cinco años del período de estudio en cada uno de los grupos de hospitales, en forma separada para cada uno de 10 grupos de antibióticos en los que se clasificó los datos. Esto arroja un subtotal de 30 AVARs de este tipo. En total, se calculó 33 AVARs de este tipo.

- Análisis de Varianza no paramétrico para muestras no relacionadas de Kruskal-Wallis. Esta técnica se utilizó para comparar los tres grupos de hospitales en cada uno de los años del período objeto de estudio, en forma separada para cada uno de 10 grupos de antibióticos en los que se clasificó los datos. Hubo que trabajar con esta técnica en este caso debido a que los grupos de datos resultantes del cruce de factores arrojaron tamaños muy pequeños (inferiores a 30 observaciones), lo que impide suponer que se cumplan razonablemente los requisitos teóricos para la utilización del ANOVA paramétrico (distribución normal, homogeneidad de varianzas, etc.). En total, se calculó 50 AVARs de este tipo.

Todos los cálculos de este estudio comparativo, así como de los restantes estudios efectuados a lo largo de este trabajo, fueron realizados mediante el programa de computación *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versión 10.0 estudiantil, en inglés, para entorno Windows 98.

La data estuvo conformada por las DDDs/100 Estancias-Día de cada medicamento incluido en el estudio (92 antibióticos o principios activos diferentes en total). Los medicamentos en la data se distribuyeron de la siguiente manera (entre paréntesis se indica la cantidad de principios activos incluidos en cada categoría, es decir, la cantidad de observaciones por grupo):

- Tetraciclinas (4).
- Cloranfenicol y similares (2).
- Penicilinas activas frente a gram positivos (6).
- Penicilinas resistentes a penicilinazas (1).
- Penicilinas de amplio espectro (7).
- Penicilinas de espectro ampliado gramnegativos (1).
- Cefalosporinas de primera generación (7).
- Cefalosporinas de segunda generación (7).
- Cefalosporinas de tercera generación (7).
- Cefalosporinas de cuarta generación (1).
- Monobactamas (3).
- Rifamicinas (3).
- Macrólidos (7).
- Lincosamidas (1).
- Aminoglucósidos (5).
- Glucopéptidos (2).
- Otros antibióticos solos (1).
- Antifúngicos (4).
- Sulfamidas solas (1).
- Sulfamidas asociadas con otros antiinfecciosos (1).
- Tirmetropin y similares solos (1).
- Fluoroquinolonas (5).

- Nitroimidazoles (1).
- Otros antibióticos solos (1).
- Antituberculosos (8).
- Antivirales (4).
- Leprostáticos (1).

El análisis por grupos de antibióticos se hizo de la siguiente manera (bajo el criterio de no menos de cuatro medicamentos, es decir, observaciones por grupo):

- 1: Tetraciclinas (4).
- 2: Penicilinas (15).
- 3: Cefalosporinas (22).
- 4: Macrólidos (7).
- 5: Aminoglucósidos (5).
- 6: Antifúngicos (4).
- 7: Fluoroquinolonas (5).
- 8: Antituberculosos (8).
- 9: Antivirales (4).
- 10: Otros (18).

La data bruta, tanto de este análisis como de los restantes análisis realizados a lo largo de este trabajo, se presenta tabularmente en el Anexo B. Dicha data fue procesada en hoja de datos Excel y luego alimentada selectivamente a varias hojas de datos SPSS.

3.6. Consumo de Antibióticos en Unidades y Costo

3.6.1. Definición

Tal como se señaló anteriormente, los estudios de consumo forman parte de la clasificación señalada por Laporte, JR., y Tognoni, G. (1993), sobre los Estudios de Utilización de Medicamentos. Los estudios de consumo suelen clasificarse a su ves en unidades y precio venta, con lo cual en la presente memoria se ha seguido una metodología de acuerdo a ésta clasificación.

3.6.2. Unidades

El objetivo del estudio del consumo o utilización de unidades de ATB se realizó con la finalidad de conocer los antibióticos que mayormente son utilizados en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona y las cantidades que se gasta de cada uno de ellos, en este caso lo correspondiente a unidades consumidas.

Se utilizó el sistema SAP farmacia del cual se ha hecho referencia anteriormente, imprimiéndose los listados de cada familia de antibióticos y de cada año correspondiente al período en estudio (1997-2002).

Los datos obtenidos fueron clasificados por familias de antibióticos y años (1997-2002), los cuales fueron introducidos en tablas Excel para su posterior representación gráfica en programa Microsoft Power Point.

3.6.3. Costo (Precio Venta)

El precio industrial, generalmente denominado precio venta del laboratorio (PVL) viene establecido por el precio de costo al que se le añaden los gastos de I+D y el beneficio empresarial.

Se utilizó el sistema SAP farmacia del cual se ha hecho referencia anteriormente, utilizando el precio venta laboratorio + IVA (PVL), imprimiéndose los listados de cada familia de antibióticos y de cada año correspondiente al período en estudio (1997-2002).

Los datos obtenidos fueron clasificados por familias de antibióticos y años (1997-2002), los cuales fueron introducidos en tablas Excel para su posterior representación gráfica en programa Microsoft Power Point.

3.6.4. Análisis Estadístico

Se utilizó una única técnica de análisis para comparar el consumo de antibióticos en términos de unidades y de costo en el Hospital Clínic Provincial. Dicha técnica fue el Análisis de Varianza no paramétrico para muestras relacionadas de Friedman. Esta técnica se utilizó para comparar los seis años comprendidos entre 1997 y 2002, ambos inclusive, tanto para el consumo en unidades como para el consumo en costo. Hubo que trabajar con esta técnica debido a que los grupos de datos de un año a otro están relacionados entre sí por la dependencia serial de la serie temporal; en otras palabras, se trata del mismo “grupo de sujetos” medidos en diferentes momentos del tiempo, es decir, un total de seis observaciones o mediciones (1997 a 2002) para la variable Unidades y otras tantas para la variable Costo.

Se trabajó con las siguientes familias de antibióticos:

- Aminoglucósidos (J01H1A).
- Antifúngicos (J02A1A).
- Antivirales (J05A2A1).
- Cefalosporinas de Primera Generación (J01D1A1).
- Cefalosporinas de Segunda Generación (J01D2B1).
- Cefalosporinas de Tercera Generación (J01D3C1).
- Cefalosporinas de Cuarta Generación (J01D4D1).
- Fluoroquinolonas (J03B2A).
- Glucopéptidos (J01J1A).
- Lincosamidas (J01F2A1).
- Macrólidos (J01F1A).
- Monobactamas (J01D51).
- Penicilinas Activas frente a Gram Positivos (Sensibles a la Penicilinasa) (J01C1A).
- Penicilinas de Amplio Espectro (J01C3A).
- Penicilinas Resistentes a Penicilinazas (J01C2A).
- Tetraciclinas (J01A1A).

3.7. Prevalencia de la Medicación con ATB

3.7.1. Objetivo y Definición

El objetivo de este estudio consistió en determinar el consumo de ATB como indicador del buen uso de los mismos en el Hoscpial Clínic Provincial de Barcelona durante el período (2000-2004).

Un estudio transversal o de prevalencia es un estudio epidemiológico, observacional, descriptivo, en el que en un único momento temporal se mide a la vez la *prevalencia* de la exposición y del efecto en una muestra poblacional, es decir, permite estimar la magnitud y distribución de una enfermedad o condición en un momento dado.

Los estudios de prevalencia/incidencia con antibióticos proporcionan datos importantes acerca del uso o mal uso de los antimicrobianos, facilitando la toma de decisiones para la implementación de medidas correctivas para mejorar el uso de los mismos. En general, son estudios que frecuentemente se utilizan para estudiar el uso de los antimicrobianos y pueden considerarse como estudios descriptivos cuando el objetivo no es evaluar una hipótesis de trabajo. Pueden clasificarse también como estudios de asociación simple cuando es posible vincular los hallazgos obtenidos con atributos poblacionales.

3.7.2. Recopilación, Registro y Procesamiento de la Data

Se utilizó el sistema informático del Servicio de Farmacia “KEA”, el cual es un sistema en el que se pueden explotar datos de diferente índole. Los cortes de prevalencia se realizaron dos días a la semana no consecutivos de

los pacientes que recibían antibióticos en las diferentes salas de hospitalización, en el período 2000-2004.

Para el logro de los objetivos propuestos se hicieron las siguientes explotaciones de datos en forma de listados obtenidos de la base de datos KEA Farmacia:

- Listado del total de pacientes hospitalizados en el hospital.
- Listado general de todos los pacientes que recibían tratamiento antibiótico.
- Listado de los pacientes que recibían tratamiento de las siguientes familias de antibióticos: (a) Cefalosporinas de tercera y cuarta generación; (b) Monobactamas; (c) Piperacilina Tazobactam; (d) Carbapenems.
- Listado de pacientes que recibían los siguientes grupos de antifúngicos: (a) Anfotericina B desoxicolato; (b) Anfotericina B complejo lipídico; (c) Anfotericina B liposomal; (d) Voriconazol y Caspofungina. Para el computo de número de pacientes que recibían tratamiento antifúngico con anfotericinas, tanto la Anfotericina B desoxicolato, Anfotericina B complejo lipídico como Anfotericina B liposomal, se procedía al contaje *in situ* en las hojas de preparación de dichos antifúngicos, debido a que no se encontraban informatizadas.
- Listado de pacientes que recibían tratamiento antibiótico oral.
- Listado de pacientes que recibían terapia combinada de antibióticos.

Los datos obtenidos fueron registrados en Excel bajo la forma de tablas contentivas de la siguiente información:

- *Relación Pacientes con Antibióticos*: es el número de pacientes que recibieron antibióticos ese día.

- *Relación Pacientes ATB / Pacientes*: es el porcentaje resultante de dividir el número de pacientes que recibieron antibióticos entre el total de pacientes Hospital.

- *Pacientes con un Antibiótico*: es el producto de la división entre el total de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico bajo la forma de monoterapia multiplicado por 100, obteniéndose así el % de pacientes que recibieron monoterapia antibiótica.

- *Pacientes con dos o más Antibióticos*: es el producto de restar el total de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico en monoterapia del total de pacientes con antibióticos.

NAYO	02-jun	04-jun	08-jun	10-jun	15-jun	29-jun	media
TOTAL PACIENTES HOSPITAL	556	521	545	552	537	538	542
TOTAL PACIENTES CON ATB	268	248	245	277	261	261	260,00
Relación Pacientes ATB/Pacientes	48%	48%	45%	50%	49%	49%	48%
Pacientes con 1 ATB	63%	56%	60%	56%	52%	53%	0,57
Pacientes con 2 o + ATB	36%	43%	40%	44%	39%	47%	0,42
Glicopéptidos	31	30	32	36	32	42	33,83
Cefalos 3º y 4º	69	57	57	70	54	47	59,00
Carbapenems	12	17	24	30	24	28	22,50
Pipe + Taz	18	20	19	26	19	18	20,00
Oxazolidonas	2	2	2	0	0	2	1,33
Anfotericina B desoxicolato	1	0	3	1	1	2	1,33
Anfotericina B complejo lipídico	0	2	0	0	0	1	0,50
Anfotericina B liposomal	1	0	1	2	2	1	0,92
Voriconazol y Caspofungina	8	11	6	7	7	5	7,33
Relación ATB parenteral/ATB oral	0,97	1,00	2,26	1,47	1,57	1,59	2,52

***Figura* 7. Ejemplo de Hoja de Datos utilizada para la realización del Estudio de Prevalencia**

- Número de pacientes que recibieron las familias de antibióticos en estudio para un mes: para este fin el registro se realizó en tres partes: (a) Número de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico para un mes; (b) Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico con estas familias durante un mes, para lo cual se dividió el número de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico entre el total de pacientes con antibióticos, multiplicado por 100; (c) Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico con estas familias durante un año, utilizando las medias mensuales del consumo de antibióticos; (d) Evolución de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico con estas familias por cuatrimestres; (e) Evolución del porcentaje de pacientes que recibieron antibióticos con estas familias por cuatrimestres; (f) Pacientes que recibieron antifúngicos, mediante el registro del número de pacientes que recibieron este tratamiento tanto mensualmente como agregado anual.

3.7.3. Análisis Estadístico

Se utilizó una única técnica de análisis para determinar el comportamiento estadístico de la prevalencia en el consumo de antibióticos en el Hospital Clínic Provincial a lo largo del período comprendido entre el mes de agosto de 2000 y el mes de septiembre de 2004, ambos inclusive. Sin embargo, hubo algunos meses en dicho período para los cuales no se pudo obtener la data necesaria. En total se trabajó con una serie temporal de 39 meses, distribuidos de la siguiente manera:

***Cuadro* 5. Serie Temporal utilizada en el Estudio de Prevalencia**

AÑO	MES
2000	8
2000	9
2000	10
2000	11
2000	12
2001	1
2001	2
2001	3
2001	4
2001	5
2001	6
2001	7
2001	8
2001	9
2001	10
2001	11
2001	12
2002	1
2002	2
2002	3
2002	4
2002	5
2002	6
2002	7
2002	8
2002	9
2002	10
2003	1
2003	2
2003	3
2004	1
2004	2
2004	3
2004	4
2004	5
2004	6
2004	7
2004	8
2004	9

Las variables utilizadas fueron el Total de Pacientes atendidos en el hospital en cada uno de esos meses, así como la Cantidad de Pacientes que recibieron tratamiento con ATB y la Prevalencia, esta última expresada como

proporción entre los pacientes que recibieron tratamiento con ATB y el total de pacientes atendidos.

La técnica de análisis utilizada fue el Análisis de Series Temporales, mediante el cálculo de las autocorrelaciones y las autocorrelaciones parciales de la serie temporal, utilizando como variable la Prevalencia. La finalidad de este análisis es determinar si existe alguna tendencia estadísticamente significativa en la data en función del tiempo, es decir, si la prevalencia aumenta o disminuye significativamente a lo largo del período de 50 meses analizado. Fue preciso hacer diferenciación de primer orden para obtener la estacionariedad de la serie.

3.8. Resistencia Microbiana a los ATB

3.8.1. Obtención y Registro de Datos

El servicio de microbiología del Hospital Clínic de Barcelona, elabora anualmente un informe de los hemocultivos realizados desde el año 1997 hasta la presente fecha. De esta información se extrajeron los datos referentes a los hemocultivos procesados, clasificados por microorganismos Gramnegativos aerobios y Grampositivos Aerobios , cocos Grampositivos Aerobios y cocos Gramnegativos aerobios

Motivado a que los datos se encontraban cada año por separado, hubo la necesidad de unificarlos en dos tablas Excel :

- Tabla contentiva de resultados de hemocultivos de bacilos gramnegativos aerobios.
- Tabla contentiva de resultados de hemocultivos de bacilos grampositivos aerobios.

En ambas tablas se expone los microorganismos involucrados y los antimicrobianos a los cuales son sensibles dichos microorganismos por años; los resultados son expresados en porcentaje.

Referente a los microorganismos involucrados para ambas tablas se encuentran la E. Coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Proteus Mirabilis, Salmonella spp, Psudomona Aureoginosa.

Así mismo, los antimicrobianos en estudio han sido clasificados para la tabla de bacilos gramnegativos aerobios así: ampicilina, amoxicilina clavulámico, cefalotina, cefuroxima, ceftazidima, cefotaxima ceftazidima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino, aztreona, imipenem, trimetropin/sulfametoxazol, meropenem, cefepime y piperacilina/tazobactam.

Para bacilos grampositivos aerobios así: penicilina, ampicilina, oxacilina, eritromicina, clindamicina, gentamicina, vancomicina, teicoplanina, rifampicina y ciprofloxacino.

3.8.2. Análisis Estadístico

Se utilizó dos técnicas de análisis para determinar el comportamiento estadístico de la Resistencia a los ATB, tanto a Gram Positivos como a Gram Negativos, y para establecer la relación existente entre dicha variable y el consumo de ATB, expresado tanto en DDDs como en unidades y costo.

Se trabajó con el Análisis de Varianza de Friedman para determinar la existencia de diferencias entre los distintos años del período de estudio (1997-2002).

En cada año se trabajó con una data conformada por 22 principios activos, agrupados en 14 familias de antibióticos, a saber:

- Penicilinas Resistentes a Penicilinazas.
- Penicilinas de Amplio Espectro.
- Cefalosporinas de Primera Generación.
- Cefalosporinas de Segunda Generación.
- Cefalosporinas de Tercera Generación.
- Cefalosporinas de Cuarta Generación.
- Monobactamas.
- Rifamicinas.
- Macrólidos.
- Lincosamidas.
- Aminoglucósidos.
- Glucopéptidos.
- Sulfamidas asociadas con Otros Antiinfecciosos.
- Fluoroquinolonas.

Adicionalmente, se efectuó un Análisis de Correlación -en cada de uno de los seis años del período de estudio por separado- mediante el Coeficiente de Correlación por Rangos Ordenados de Spearman, entre las siguientes variables: Resistencia a Gram Negativos, Resistencia a Gram Positivos, Consumo en DDDs, Utilización en Unidades y Utilización en Costo.

CAPITULO IV

RESULTADOS

4.1. DDDs/100 Estancias-Día

En el *Cuadro* 6 se presenta la data estadística recopilada sobre el consumo de antibióticos, expresado en DDD/1000 Estancias-Día, en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona (HCP), así como en un grupo de cinco Hospitales Regionales Españoles (HRE) y en un grupo de 53 Hospitales Españoles (THE), durante el período 1997-2001. Cada dato en este cuadro corresponde a un Principio Activo; por lo tanto, la columna rotulada "N" indica la cantidad de principios activos diferentes administrados por vía oral y por vía parenteral en cada uno de los grupos de hospitales, para cada año del período de estudio.

***Cuadro* 6. Cuadro Resumen de Descriptores del Consumo Agregado en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos por Vía Oral y Parenteral en los Tres Grupos de Hospitales (1997-2001)**

Año	Hospital	Vía	Suma	Media	Desv. Est.	N	Mínimo	Máximo
1997	HCP	Oral	54,190	0,93431	2,434276	58	0,000	12,787
		Parenteral	56,171	0,96847	1,339249	58	0,000	4,811
		Total	110,361	0,95139	1,956113	116	0,000	12,787
	HRE	Oral	46,762	0,80624	2,021028	58	0,000	11,695
		Parenteral	42,915	0,73991	1,336116	58	0,000	8,817
		Total	89,677	0,77308	1,706010	116	0,000	11,695
	THE	Oral	47,325	0,81595	2,045236	58	0,000	12,334
		Parenteral	49,882	0,86003	1,710536	58	0,000	12,094
		Total	97,207	0,83799	1,877244	116	0,000	12,334
	Total	Oral	148,277	0,85217	2,163284	174	0,000	12,787
		Parenteral	148,968	0,85614	1,466949	174	0,000	12,094
		Total	297,245	0,85415	1,845543	348	0,000	12,787
1998	HCP	Oral	39,461	0,68036	2,113400	58	0,000	14,369
		Parenteral	65,298	1,12583	1,472080	58	0,000	5,482
		Total	104,759	0,90309	1,827003	116	0,000	14,369
	HRE	Oral	51,657	0,89064	2,324765	58	0,000	14,288
		Parenteral	49,255	0,84922	1,582416	58	0,000	11,116
		Total	100,912	0,86993	1,979983	116	0,000	14,288
	THE	Oral	45,982	0,79279	2,068162	58	0,000	13,280
		Parenteral	46,147	0,79564	1,574599	58	0,000	11,206
		Total	92,129	0,79422	1,830014	116	0,000	13,280

Año	Hospital	Vía	Suma	Media	Desv. Est.	N	Mínimo	Máximo
	Total	Oral	137,100	0,78793	2,160786	174	0,000	14,369
		Parenteral	160,700	0,92356	1,541744	174	0,000	11,206
		Total	297,800	0,85575	1,875485	348	0,000	14,369
1999	HCP	Oral	48,189	0,83084	2,356900	58	0,000	16,279
		Parenteral	63,136	1,08855	1,539236	58	0,000	5,393
		Total	111,325	0,95970	1,986053	116	0,000	16,279
	HRE	Oral	43,404	0,74834	2,025555	58	0,000	13,439
		Parenteral	55,774	0,96162	2,496975	58	0,000	18,814
		Total	99,178	0,85498	2,266142	116	0,000	18,814
	THE	Oral	42,007	0,72426	1,967912	58	0,000	13,310
		Parenteral	51,466	0,88734	2,257676	58	0,000	16,865
		Total	93,473	0,80580	2,110118	116	0,000	16,865
	Total	Oral	133,600	0,76782	2,111902	174	0,000	16,279
		Parenteral	170,376	0,97917	2,126316	174	0,000	18,814
		Total	303,976	0,87349	2,118710	348	0,000	18,814
2000	HCP	Oral	40,100	0,69138	2,071434	58	0,000	13,889
		Parenteral	62,291	1,07398	1,600865	58	0,000	6,917
		Total	102,391	0,88268	1,853084	116	0,000	13,889
	HRE	Oral	42,666	0,73562	2,054174	58	0,000	14,038
		Parenteral	57,708	0,99497	2,626268	58	0,000	19,815
		Total	100,374	0,86529	2,350975	116	0,000	19,815
	THE	Oral	43,415	0,74853	2,151803	58	0,000	14,826
		Parenteral	54,717	0,94340	2,488082	58	0,000	18,701
		Total	98,132	0,84597	2,317958	116	0,000	18,701
	Total	Oral	126,181	0,72518	2,080914	174	0,000	14,826
		Parenteral	174,716	1,00411	2,271444	174	0,000	19,815
		Total	300,897	0,86465	2,179602	348	0,000	19,815
2001	HCP	Oral	40,622	0,70038	1,596060	58	0,000	9,630
		Parenteral	80,627	1,39012	2,128070	58	0,000	11,173
		Total	121,249	1,04525	1,904534	116	0,000	11,173
	HRE	Oral	43,078	0,74272	2,056389	58	0,000	13,724
		Parenteral	60,332	1,04021	2,469107	58	0,000	18,395
		Total	103,410	0,89147	2,267165	116	0,000	18,395
	THE	Oral	42,186	0,72734	2,084134	58	0,000	14,149
		Parenteral	58,704	1,01214	2,655235	58	0,000	19,972
		Total	100,890	0,86974	2,380727	116	0,000	19,972
	Total	Oral	125,886	0,72348	1,914169	174	0,000	14,149
		Parenteral	199,663	1,14749	2,419388	174	0,000	19,972
		Total	325,549	0,93549	2,188630	348	0,000	19,972
Total	HCP	Oral	222,562	0,76746	2,122259	290	0,000	16,279
		Parenteral	327,523	1,12939	1,633065	290	0,000	11,173

Año	Hospital	Vía	Suma	Media	Desv. Est.	N	Mínimo	Máximo
		Total	550,085	0,94842	1,900541	580	0,000	16,279
	HRE	Oral	227,567	0,78471	2,085785	290	0,000	14,288
		Parenteral	265,984	0,91719	2,156469	290	0,000	19,815
		Total	493,551	0,85095	2,120626	580	0,000	19,815
	THE	Oral	220,915	0,76178	2,050298	290	0,000	14,826
		Parenteral	260,916	0,89971	2,165262	290	0,000	19,972
		Total	481,831	0,83074	2,107873	580	0,000	19,972
	Total	Oral	671,044	0,77131	2,083942	870	0,000	16,279
		Parenteral	854,423	0,98210	2,000894	870	0,000	19,972
		Total	1.525,467	0,87671	2,044971	1.740	0,000	19,972

Con la data anterior se procedió, primeramente, a efectuar Análisis de Varianza Unidireccional paramétrico. Esta técnica se utilizó para comparar los tres grupos de hospitales en cada uno de los años del período objeto de estudio. Se calculó cinco ANOVAs de este tipo, cuyos resultados se presentan a continuación.

***Cuadro* 7. Análisis de Varianza Unidireccional del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1997)**

Análisis de Varianza - 1997								
					95% de Confianza			
	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Límite Inferior	Límite Superior	Mínimo	Máximo
THE	116	0,83799	1,877244	0,174298	0,49274	1,18324	0,000	12,334
HRE	116	0,77308	1,706010	0,158399	0,45932	1,08684	0,000	11,695
HCP	116	0,95139	1,956113	0,181620	0,59163	1,31114	0,000	12,787
Total	348	0,85415	1,845543	0,098931	0,65957	1,04873	0,000	12,787

Test de Homogeneidad de Varianzas			
Estadístico Levene	gl 1	gl 2	Sig.
1,115	2	345	0,329

ANOVA					
	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrados Medios	F	Sig.
Entre Grupos	1,890	2	0,945	0,276	0,759
Intra Grupos	1.180,002	345	3,420		
Total	1.181,892	347			

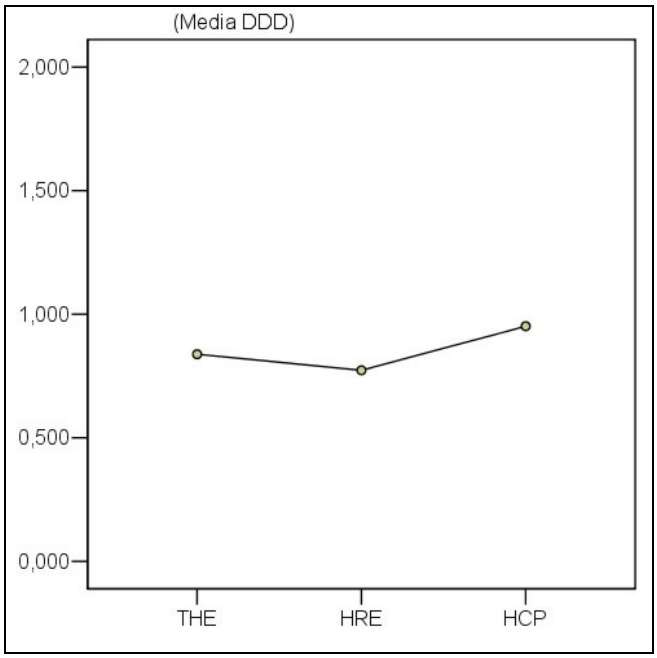


***Gráfico* 1. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1997)**

***Cuadro* 8. Análisis de Varianza Unidireccional del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1998)**

Análisis de Varianza - 1998								
					95% de Confianza			
	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Límite Inferior	Límite Superior	Mínimo	Máximo
THE	116	0,79422	1,830014	0,169913	0,45765	1,13078	0,000	13,280
HRE	116	0,86993	1,979983	0,183837	0,50579	1,23408	0,000	14,288
HCP	116	0,90309	1,827003	0,169633	0,56708	1,23911	0,000	14,369
Total	348	0,85575	1,875485	0,100537	0,65801	1,05348	0,000	14,369

Test de Homogeneidad de Varianzas			
Estadístico Levene	gl 1	gl 2	Sig.
0,346	2	345	0,708

ANOVA					
	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrados Medios	F	Sig.
Entre Grupos	0,723	2	0,361	0,102	0,903
Intra Grupos	1.219,831	345	3,536		
Total	1.220,554	347			

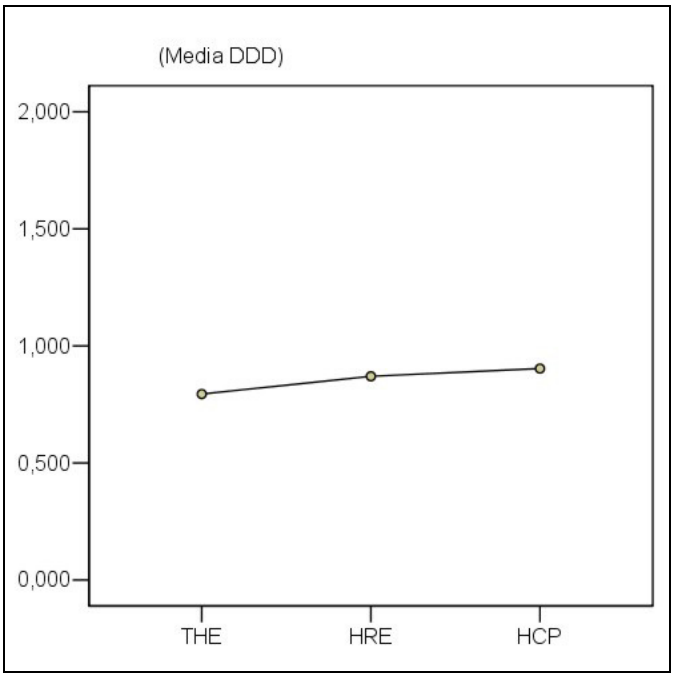


***Gráfico* 2. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1998)**

***Cuadro* 9. Análisis de Varianza Unidireccional del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1999)**

Análisis de Varianza – 1999								
					95% de Confianza			
	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Límite Inferior	Límite Superior	Mínimo	Máximo
THE	116	0,80580	2,110118	0,195920	0,41772	1,19388	0,000	16,865
HRE	116	0,85498	2,266142	0,210406	0,43821	1,27176	0,000	18,814
HCP	116	0,95970	1,986053	0,184400	0,59444	1,32496	0,000	16,279
Total	348	0,87349	2,118710	0,113575	0,65011	1,09688	0,000	18,814

Test de Homogeneidad de Varianzas			
Estadístico Levene	gl 1	gl 2	Sig.
0,351	2	345	0,704

ANOVA					
	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrados Medios	F	Sig.
Entre Grupos	1,433	2	0,717	0,159	0,853
Intra Grupos	1.556,226	345	4,511		
Total	1.557,660	347			

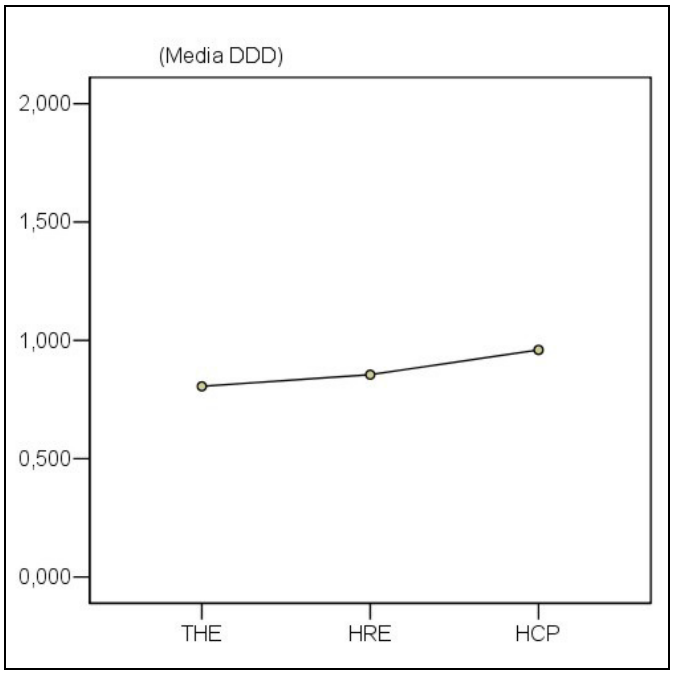


***Gráfico* 3. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 1999)**

***Cuadro* 10. Análisis de Varianza Unidireccional del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 2000)**

Análisis de Varianza – 2000								
					95% de Confianza			
	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Límite Inferior	Límite Superior	Mínimo	Máximo
THE	116	0,84597	2,317958	0,215217	0,41966	1,27227	0,000	18,701
HRE	116	0,86529	2,350975	0,218283	0,43292	1,29767	0,000	19,815
HCP	116	0,88268	1,853084	0,172055	0,54187	1,22349	0,000	13,889
Total	348	0,86465	2,179602	0,116839	0,63484	1,09445	0,000	19,815
Test de Homogeneidad de Varianzas								
Estadístico Levene	gl 1	gl 2	Sig.					
0,018	2	345	0,982					
ANOVA								
	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrados Medios	F	Sig.			
Entre Grupos	0,078	2	0,039	0,008	0,992			
Intra Grupos	1.648,402	345	4,778					
Total	1.648,481	347						

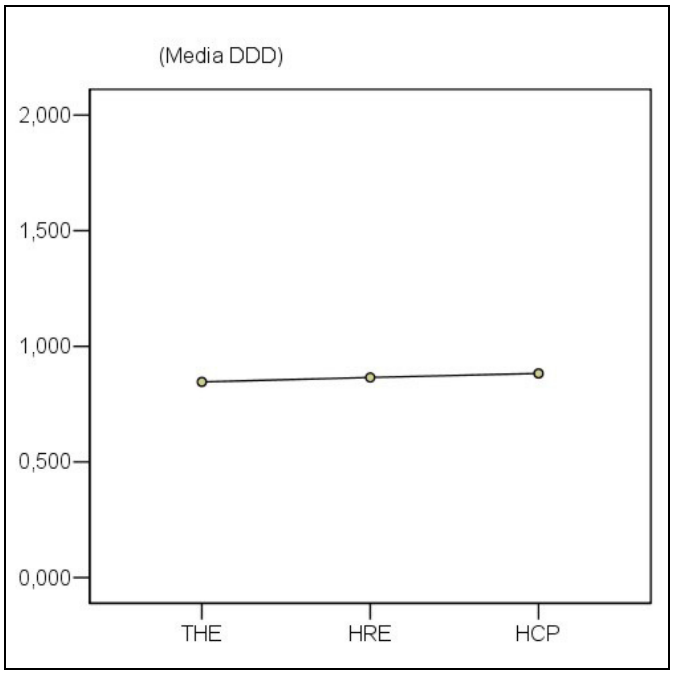


***Gráfico* 4. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 2000)**

***Cuadro* 11. Análisis de Varianza Unidireccional del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 2001)**

Análisis de Varianza - 2001								
					95% de Confianza			
	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Límite Inferior	Límite Superior	Mínimo	Máximo
THE	116	0,86974	2,380727	0,221045	0,43189	1,30759	0,000	19,972
HRE	116	0,89147	2,267165	0,210501	0,47450	1,30843	0,000	18,395
HCP	116	1,04525	1,904534	0,176832	0,69498	1,39552	0,000	11,173
Total	348	0,93549	2,188630	0,117323	0,70473	1,16624	0,000	19,972

Test de Homogeneidad de Varianzas			
Estadístico Levene	gl 1	gl 2	Sig.
0,374	2	345	0,688

ANOVA					
	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrados Medios	F	Sig.
Entre Grupos	2,124	2	1,062	0,221	0,802
Intra Grupos	1.660,042	345	4,812		
Total	1.662,165	347			

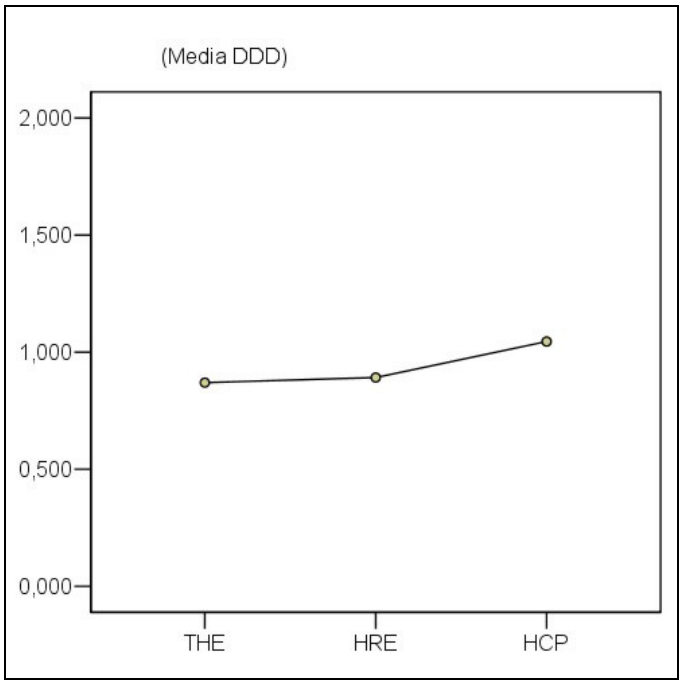


***Gráfico* 5. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibió-ticos en los Tres Grupos de Hospitales (Año 2001)**

Así mismo, se calculó Análisis de Varianza no paramétrico para muestras relacionadas de Friedman. Esta técnica se utilizó para comparar los cinco años del período de estudio en cada uno de los grupos de hospitales. Hubo que trabajar con esta técnica en este caso debido a que los grupos de datos de un año a otro están relacionados entre sí por la dependencia serial de la serie temporal; en otras palabras, se trata del mismo "grupo de sujetos" medidos en diferentes momentos del tiempo, es decir, un total de cinco observaciones o mediciones (1997 a 2001) por cada "grupo de sujetos" (THE, HRE, HCP). Se calculó tres AVARs de este tipo. También se empleó este análisis para comparar los cinco años del período de estudio en cada uno de los grupos de hospitales, en forma separada para cada uno de 10 grupos de antibióticos en los que se clasificó los datos. Esto arroja un subtotal de 30 AVARs de este tipo. En total, se calculó 33 AVARs de este tipo. A continuación se presenta los resultados de los tres AVARs de este tipo efectuados para la totalidad de los datos (por razones de espacio, se omite las tablas de resultados correspondientes a los restantes 30 AVARs de este tipo).

***Cuadro* 12. Análisis de Varianza No Paramétrico para Muestras Relacionadas de Friedman, del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos entre los Cinco Años del Período 1997-2001 (HCP)**

Descriptores HCP					
	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Consumo 1997	116	0,95139	1,956113	0,000	12,787
Consumo 1998	116	0,90309	1,827003	0,000	14,369
Consumo 1999	116	0,95970	1,986053	0,000	16,279
Consumo 2000	116	0,88268	1,853084	0,000	13,889
Consumo 2001	116	1,04525	1,904534	0,000	11,173

Test de Friedman para Muestras Relacionadas			
Rangos		Estadísticos	
	Rango Medio	N	116
Consumo 1997	3,07	Chi-Cuadrada	4,262
Consumo 1998	2,99	gl	4
Consumo 1999	2,99	Sig. Asimétrica	0,372
Consumo 2000	2,80		
Consumo 2001	3,15		

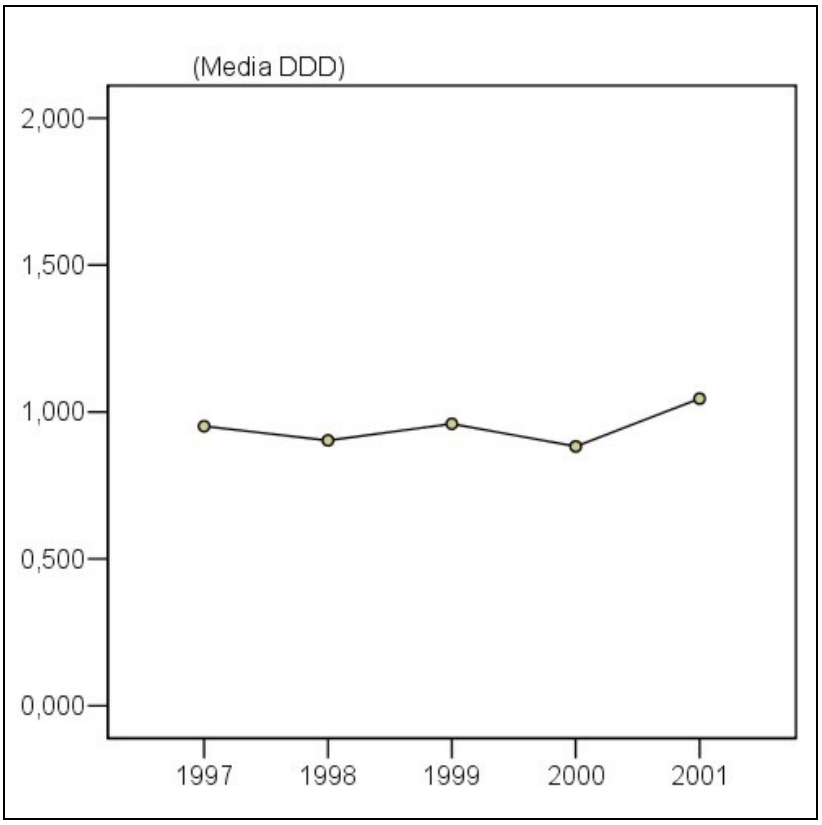


***Gráfico* 6. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Cinco Años del Período 1997-2001 (HCP)**

***Cuadro* 13. Análisis de Varianza No Paramétrico para Muestras Relacionadas de Friedman, del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos entre los Cinco Años del Período 1997-2001 (HRE)**

Descriptores HRE					
	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Consumo 1997	116	0,77308	1,706010	0,000	11,695
Consumo 1998	116	0,86993	1,979983	0,000	14,288
Consumo 1999	116	0,85498	2,266142	0,000	18,814
Consumo 2000	116	0,86529	2,350975	0,000	19,815
Consumo 2001	116	0,89147	2,267165	0,000	18,395

Test de Friedman para Muestras Relacionadas			
Rangos		Estadísticos	
	Rango Medio	N	116
Consumo 1997	2,65	Chi-Cuadrada	15,574
Consumo 1998	3,40	gl	4
Consumo 1999	3,06	Sig. Asimétrica	0,004
Consumo 2000	2,88		
Consumo 2001	3,00		

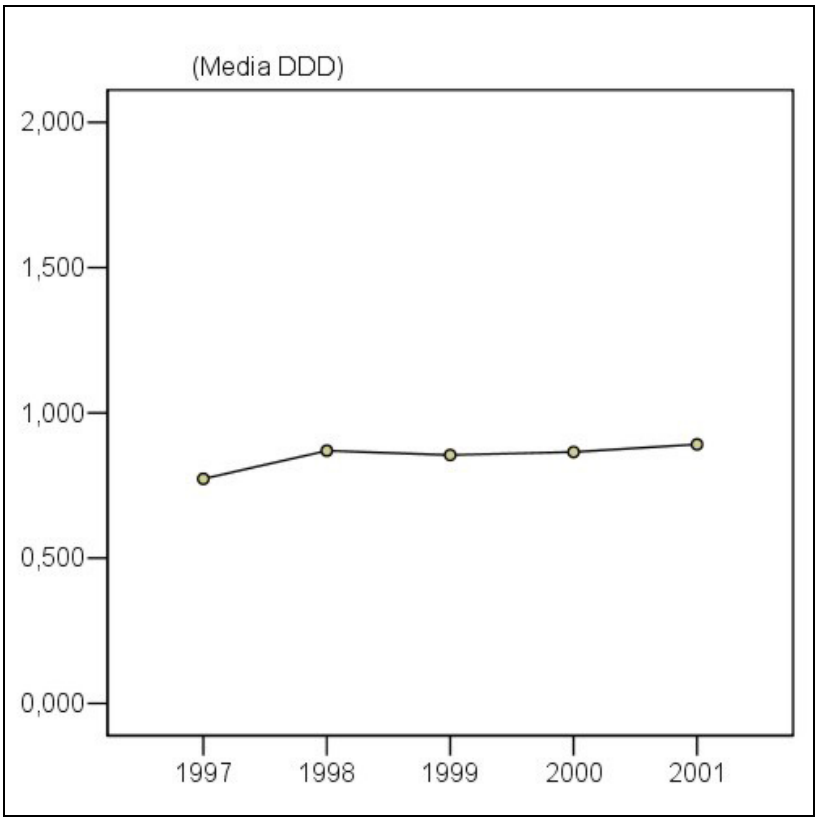


***Gráfico* 7. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Cinco Años del Período 1997-2001 (HRE)**

***Cuadro* 14. Análisis de Varianza No Paramétrico para Muestras Relacionadas de Friedman, del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos entre los Cinco Años del Período 1997-2001 (THE)**

Descriptores THE					
	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Consumo 1997	116	0,83799	1,877244	0,000	12,334
Consumo 1998	116	0,79422	1,830014	0,000	13,280
Consumo 1999	116	0,80580	2,110118	0,000	16,865
Consumo 2000	116	0,84597	2,317958	0,000	18,701
Consumo 2001	116	0,86974	2,380727	0,000	19,972

Test de Friedman para Muestras Relacionadas			
Rangos		Estadísticos	
	Rango Medio	N	116
Consumo 1997	3,16	Chi-Cuadrada	8,224
Consumo 1998	3,27	gl	4
Consumo 1999	2,88	Sig. Asimétrica	0,084
Consumo 2000	2,83		
Consumo 2001	2,85		

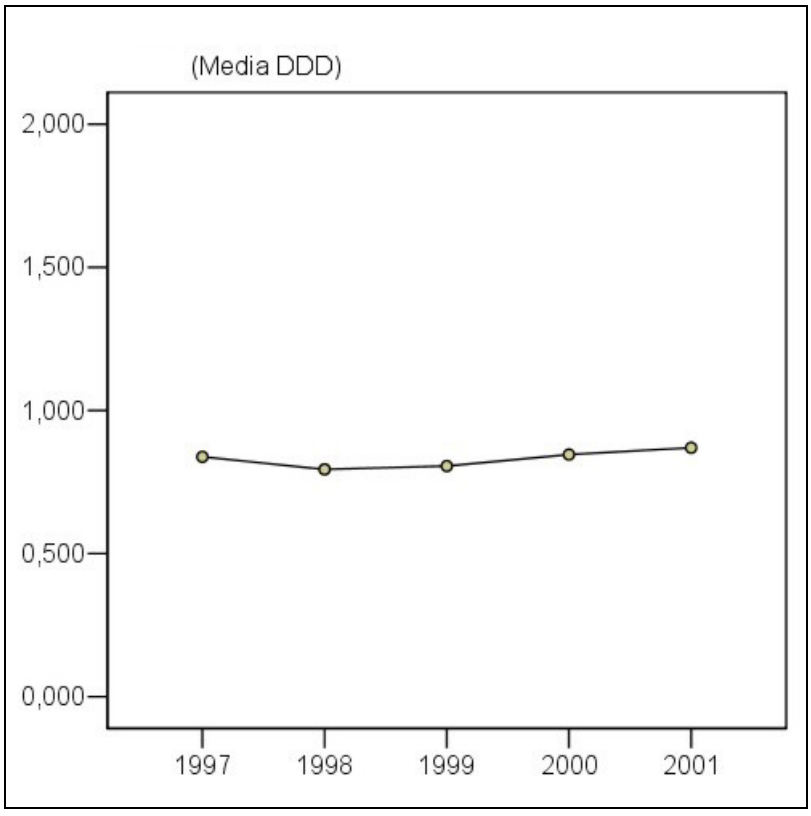


***Gráfico* 8. Medias del Consumo en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Cinco Años del Período 1997-2001 (THE)**

Finalmente, se empleó el Análisis de Varianza no paramétrico para muestras no relacionadas de Kruskal-Wallis. Esta técnica se utilizó para comparar los tres grupos de hospitales en cada uno de los años del período objeto de estudio, en forma separada para cada uno de 10 grupos de antibióticos en los que se clasificó los datos. Hubo que trabajar con esta técnica en este caso debido a que los grupos de datos resultantes del cruce de factores arrojaron tamaños muy pequeños (inferiores a 30 observaciones), lo que impide suponer que se cumplan razonablemente los requisitos teóricos para la utilización del ANOVA paramétrico (distribución normal, homogeneidad de varianzas, etc.). En total, se calculó 50 AVARs de este tipo, cuyas tablas de resultados se omiten por razones de espacio. No obstante, seguidamente se presenta un cuadro resumen de los principales descriptores por grupos de antibióticos:

***Cuadro* 15. Cuadro Resumen de Descriptores del Consumo Agregado en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en los Tres Grupos de Hospitales (1997-2001), según Familias de Antibióticos**

Año	Familia	Hospital	Suma	Media	Desv. Est.	N	Mínimo	Máximo
1997	Tetraciclinas	HCP	0,363	0,09075	0,171000	4	0,000	0,347
		HRE	0,591	0,14775	0,295500	4	0,000	0,591
		THE	0,630	0,15750	0,290777	4	0,000	0,593
		Total	1,584	0,13200	0,236208	12	0,000	0,593
	Penicilinas	HCP	25,862	1,72413	3,284410	15	0,000	12,036
		HRE	37,655	2,51033	5,341679	15	0,000	18,391
		THE	39,997	2,66647	6,419693	15	0,000	24,428
		Total	103,514	2,30031	5,079189	45	0,000	24,428
	Cefalosporinas	HCP	13,519	0,61450	1,288856	22	0,000	4,729
		HRE	11,970	0,54409	0,952410	22	0,000	3,727
		THE	13,990	0,63591	1,007205	22	0,000	3,553
		Total	39,479	0,59817	1,076591	66	0,000	4,729
	Macrólidos	HCP	6,105	0,87214	1,429621	7	0,000	3,814
		HRE	4,966	0,70943	1,129201	7	0,000	2,532
		THE	5,764	0,82343	1,347318	7	0,004	3,259
		Total	16,835	0,80167	1,243035	21	0,000	3,814
	Aminoglucósidos	HCP	6,215	1,24300	1,458870	5	0,060	3,743
		HRE	3,739	0,74780	0,843040	5	0,014	2,094
		THE	5,459	1,09180	0,964298	5	0,075	2,061

Año	Familia	Hospital	Suma	Media	Desv. Est.	N	Mínimo	Máximo
		Total	15,413	1,02753	1,059636	15	0,014	3,743
	Antifúngicos	HCP	15,043	3,76075	6,119064	4	0,108	12,900
		HRE	3,931	0,98275	0,560056	4	0,325	1,693
		THE	3,386	0,84650	0,583238	4	0,261	1,392
		Total	22,360	1,86333	3,515273	12	0,108	12,900
	Fluoroquinolonas	HCP	11,058	2,21160	4,682654	5	0,000	10,580
		HRE	8,252	1,65040	2,143659	5	0,000	4,327
		THE	9,398	1,87960	2,759531	5	0,000	6,654
		Total	28,708	1,91387	3,132164	15	0,000	10,580
	Antituberculosos	HCP	2,683	0,33538	0,367500	8	0,000	0,881
		HRE	3,873	0,48413	0,460142	8	0,000	1,217
		THE	2,906	0,36325	0,287847	8	0,000	0,777
		Total	9,462	0,39425	0,367574	24	0,000	1,217
	Antivirales	HCP	3,923	0,98075	1,115715	4	0,000	2,041
		HRE	2,080	0,52000	0,749444	4	0,000	1,630
		THE	2,099	0,52475	0,659209	4	0,000	1,450
		Total	8,102	0,67517	0,813715	12	0,000	2,041
	Otros	HCP	25,590	1,42167	2,211537	18	0,000	8,834
		HRE	12,620	0,70111	0,690064	18	0,000	1,938
		THE	13,578	0,75433	0,815638	18	0,000	2,308
		Total	51,788	0,95904	1,429831	54	0,000	8,834
	Total	HCP	110,361	1,19958	2,459303	92	0,000	12,900
		HRE	89,677	0,97475	2,365452	92	0,000	18,391
		THE	97,207	1,05660	2,801865	92	0,000	24,428
		Total	297,245	1,07697	2,541535	276	0,000	24,428
1998	Tetraciclinas	HCP	0,412	0,10300	0,198734	4	0,000	0,401
		HRE	0,592	0,14800	0,288713	4	0,000	0,581
		THE	0,533	0,13325	0,260524	4	0,000	0,524
		Total	1,537	0,12808	0,228907	12	0,000	0,581
	Penicilinas	HCP	30,408	2,02720	4,352648	15	0,000	16,575
		HRE	42,413	2,82753	6,703665	15	0,000	25,404
		THE	38,227	2,54847	6,364455	15	0,000	24,486
		Total	111,048	2,46773	5,773025	45	0,000	25,404
	Cefalosporinas	HCP	15,699	0,71359	1,330212	22	0,000	5,482
		HRE	14,418	0,65536	1,052076	22	0,000	3,399
		THE	13,588	0,61764	0,946745	22	0,000	3,137
		Total	43,705	0,66220	1,104735	66	0,000	5,482
	Macrólidos	HCP	6,783	0,96900	1,343711	7	0,000	3,488
		HRE	6,063	0,86614	1,198295	7	0,008	2,797
		THE	6,173	0,88186	1,328605	7	0,028	3,234
		Total	19,019	0,90567	1,226437	21	0,000	3,488
	Aminoglucósidos	HCP	6,433	1,28660	1,552433	5	0,049	3,900
		HRE	4,842	0,96840	0,847133	5	0,087	2,083
		THE	4,843	0,96860	0,884244	5	0,076	2,181
		Total	16,118	1,07453	1,068229	15	0,049	3,900
	Antifúngicos	HCP	2,905	0,72625	0,796420	4	0,000	1,549

Año	Familia	Hospital	Suma	Media	Desv. Est.	N	Mínimo	Máximo
		HRE	4,192	1,04800	0,810172	4	0,173	1,760
		THE	3,154	0,78850	0,622477	4	0,159	1,439
		Total	10,251	0,85425	0,691994	12	0,000	1,760
	Fluoroquinolonas	HCP	10,018	2,00360	4,142834	5	0,000	9,399
		HRE	10,461	2,09220	2,985820	5	0,000	7,336
		THE	9,687	1,93740	2,652823	5	0,000	6,534
		Total	30,166	2,01107	3,076675	15	0,000	9,399
	Antituberculosos	HCP	2,226	0,27825	0,331826	8	0,000	0,773
		HRE	2,467	0,30838	0,285064	8	0,000	0,732
		THE	2,498	0,31225	0,248253	8	0,000	0,647
		Total	7,191	0,29963	0,277923	24	0,000	0,773
	Antivirales	HCP	2,786	0,69650	0,690864	4	0,000	1,409
		HRE	1,829	0,45725	0,509785	4	0,002	1,057
		THE	1,379	0,34475	0,386643	4	0,002	0,820
		Total	5,994	0,49950	0,515061	12	0,000	1,409
	Otros	HCP	27,089	1,50494	1,636815	18	0,000	5,251
		HRE	13,635	0,75750	0,932250	18	0,000	3,235
		THE	12,047	0,66928	0,790994	18	0,001	2,347
		Total	52,771	0,97724	1,217370	54	0,000	5,251
	Total	HCP	104,759	1,13868	2,285288	92	0,000	16,575
		HRE	100,912	1,09687	2,936694	92	0,000	25,404
		THE	92,129	1,00140	2,763567	92	0,000	24,486
		Total	297,800	1,07899	2,666940	276	0,000	25,404
1999	Tetraciclinas	HCP	0,462	0,11550	0,220462	4	0,000	0,446
		HRE	0,538	0,13450	0,265668	4	0,001	0,533
		THE	0,469	0,11725	0,231834	4	0,001	0,465
		Total	1,469	0,12242	0,217355	12	0,000	0,533
	Penicilinas	HCP	33,904	2,26027	5,497819	15	0,000	21,261
		HRE	44,754	2,98360	8,246005	15	0,000	32,253
		THE	41,561	2,77073	7,715251	15	0,001	30,175
		Total	120,219	2,67153	7,091309	45	0,000	32,253
	Cefalosporinas	HCP	19,179	0,87177	1,597118	22	0,000	5,393
		HRE	14,541	0,66095	0,891545	22	0,000	2,625
		THE	14,037	0,63805	0,915175	22	0,000	2,873
		Total	47,757	0,72359	1,167359	66	0,000	5,393
	Macrólidos	HCP	7,725	1,10357	1,392486	7	0,000	2,899
		HRE	6,596	0,94229	1,716472	7	0,000	4,556
		THE	6,601	0,94300	1,554950	7	0,023	4,104
		Total	20,922	0,99629	1,482226	21	0,000	4,556
	Aminoglucósidos	HCP	6,576	1,31520	1,659853	5	0,005	4,032
		HRE	5,300	1,06000	0,899476	5	0,063	2,022
		THE	5,086	1,01720	0,922455	5	0,055	2,217
		Total	16,962	1,13080	1,131370	15	0,005	4,032
	Antifúngicos	HCP	3,981	0,99525	0,676237	4	0,088	1,717
		HRE	3,579	0,89475	0,780594	4	0,125	1,810
		THE	2,925	0,73125	0,592465	4	0,111	1,465

Año	Familia	Hospital	Suma	Media	Desv. Est.	N	Mínimo	Máximo
		Total	10,485	0,87375	0,632093	12	0,088	1,810
	Fluoroquinolonas	HCP	10,314	2,06280	4,014768	5	0,000	9,222
		HRE	9,680	1,93600	2,621294	5	0,000	6,537
		THE	9,170	1,83400	2,514546	5	0,000	6,256
		Total	29,164	1,94427	2,895579	15	0,000	9,222
	Antituberculosos	HCP	3,435	0,42938	0,361125	8	0,000	0,897
		HRE	2,011	0,25138	0,205940	8	0,000	0,651
		THE	2,388	0,29850	0,157034	8	0,001	0,571
		Total	7,834	0,32642	0,256944	24	0,000	0,897
	Antivirales	HCP	1,760	0,44000	0,483062	4	0,000	1,061
		HRE	0,665	0,16625	0,162254	4	0,011	0,369
		THE	0,563	0,14075	0,132278	4	0,009	0,282
		Total	2,988	0,24900	0,309208	12	0,000	1,061
	Otros	HCP	23,989	1,33272	1,983777	18	0,000	7,912
		HRE	11,514	0,63967	0,768321	18	0,000	2,560
		THE	10,673	0,59294	0,706390	18	0,000	2,145
		Total	46,176	0,85511	1,314636	54	0,000	7,912
	Total	HCP	111,325	1,21005	2,711834	92	0,000	21,261
		HRE	99,178	1,07802	3,488673	92	0,000	32,253
		THE	93,473	1,01601	3,266103	92	0,000	30,175
		Total	303,976	1,10136	3,161880	276	0,000	32,253
2000	Tetraciclinas	HCP	0,420	0,10500	0,202733	4	0,000	0,409
		HRE	0,456	0,11400	0,224673	4	0,000	0,451
		THE	0,456	0,11400	0,225335	4	0,000	0,452
		Total	1,332	0,11100	0,197088	12	0,000	0,452
	Penicilinas	HCP	32,967	2,19780	5,408350	15	0,000	20,806
		HRE	47,415	3,16100	8,642244	15	0,000	33,853
		THE	45,732	3,04880	8,567584	15	0,000	33,527
		Total	126,114	2,80253	7,524373	45	0,000	33,853
	Cefalosporinas	HCP	18,456	0,83891	1,572171	22	0,000	5,529
		HRE	13,296	0,60436	0,804061	22	0,000	2,135
		THE	13,605	0,61841	0,860489	22	0,000	2,551
		Total	45,357	0,68723	1,121768	66	0,000	5,529
	Macrólidos	HCP	3,111	0,44443	0,833834	7	0,000	2,228
		HRE	5,005	0,71500	1,244101	7	0,000	3,367
		THE	5,898	0,84257	1,442155	7	0,013	3,901
		Total	14,014	0,66733	1,151432	21	0,000	3,901
	Aminoglucósidos	HCP	5,600	1,12000	1,553264	5	0,026	3,666
		HRE	5,464	1,09280	0,936320	5	0,055	2,090
		THE	5,470	1,09400	1,016576	5	0,051	2,436
		Total	16,534	1,10227	1,111413	15	0,026	3,666
	Antifúngicos	HCP	3,785	0,94625	0,788513	4	0,047	1,969
		HRE	3,449	0,86225	0,724231	4	0,082	1,697
		THE	2,922	0,73050	0,594515	4	0,071	1,454
		Total	10,156	0,84633	0,646231	12	0,047	1,969
	Fluoroquinolonas	HCP	10,235	2,04700	3,651138	5	0,000	8,508

Año	Familia	Hospital	Suma	Media	Desv. Est.	N	Mínimo	Máximo
		HRE	11,844	2,36880	2,615378	5	0,000	6,721
		THE	11,362	2,27240	2,614029	5	0,000	6,576
		Total	33,441	2,22940	2,781179	15	0,000	8,508
	Antituberculosos	HCP	2,839	0,35488	0,350541	8	0,000	0,804
		HRE	1,542	0,19275	0,184355	8	0,000	0,585
		THE	1,705	0,21313	0,172832	8	0,000	0,509
		Total	6,086	0,25358	0,249516	24	0,000	0,804
	Antivirales	HCP	1,668	0,41700	0,449529	4	0,000	0,896
		HRE	0,585	0,14625	0,139844	4	0,005	0,290
		THE	0,517	0,12925	0,125468	4	0,005	0,248
		Total	2,770	0,23083	0,289302	12	0,000	0,896
	Otros	HCP	23,310	1,29500	1,555308	18	0,000	5,574
		HRE	11,318	0,62878	0,708489	18	0,000	1,938
		THE	10,465	0,58139	0,662411	18	0,000	1,704
		Total	45,093	0,83506	1,088945	54	0,000	5,574
	Total	HCP	102,391	1,11295	2,591694	92	0,000	20,806
		HRE	100,374	1,09102	3,641124	92	0,000	33,853
		THE	98,132	1,06665	3,608162	92	0,000	33,527
		Total	300,897	1,09021	3,304271	276	0,000	33,853
2001	Tetraciclinas	HCP	0,412	0,10300	0,127426	4	0,003	0,269
		HRE	0,390	0,09750	0,177243	4	0,001	0,363
		THE	0,422	0,10550	0,198418	4	0,000	0,403
		Total	1,224	0,10200	0,154096	12	0,000	0,403
	Penicilinas	HCP	34,861	2,32407	5,456438	15	0,000	20,803
		HRE	45,465	3,03100	8,186561	15	0,000	32,119
		THE	46,254	3,08360	8,714617	15	0,000	34,121
		Total	126,580	2,81289	7,421890	45	0,000	34,121
	Cefalosporinas	HCP	15,408	0,70036	1,406884	22	0,000	6,093
		HRE	13,586	0,61755	0,908419	22	0,000	2,739
		THE	13,847	0,62941	0,913617	22	0,000	2,850
		Total	42,841	0,64911	1,084949	66	0,000	6,093
	Macrólidos	HCP	6,467	0,92386	1,410914	7	0,000	3,419
		HRE	5,137	0,73386	1,174882	7	0,000	3,192
		THE	5,304	0,75771	1,226116	7	0,002	3,358
		Total	16,908	0,80514	1,212359	21	0,000	3,419
	Aminoglucósidos	HCP	6,004	1,20080	1,465653	5	0,023	3,529
		HRE	5,439	1,08780	0,895961	5	0,040	2,057
		THE	5,456	1,09120	0,955751	5	0,034	2,293
		Total	16,899	1,12660	1,052165	15	0,023	3,529
	Antifúngicos	HCP	11,749	2,93725	2,723470	4	0,202	6,148
		HRE	4,659	1,16475	1,046535	4	0,062	2,063
		THE	3,422	0,85550	0,788410	4	0,066	1,606
		Total	19,830	1,65250	1,846301	12	0,062	6,148
	Fluoroquinolonas	HCP	15,843	3,16860	4,843544	5	0,000	11,148
		HRE	13,305	2,66100	3,576603	5	0,000	8,668
		THE	12,738	2,54760	3,049570	5	0,012	7,426

Año	Familia	Hospital	Suma	Media	Desv. Est.	N	Mínimo	Máximo
		Total	41,886	2,79240	3,618417	15	0,000	11,148
	Antituberculosos	HCP	3,333	0,41663	0,483465	8	0,000	1,313
		HRE	1,226	0,15325	0,141217	8	0,000	0,431
		THE	1,276	0,15950	0,134406	8	0,000	0,412
		Total	5,835	0,24313	0,313716	24	0,000	1,313
	Antivirales	HCP	4,690	1,17250	1,477279	4	0,000	3,208
		HRE	1,615	0,40375	0,561185	4	0,005	1,212
		THE	1,121	0,28025	0,401728	4	0,004	0,864
		Total	7,426	0,61883	0,946082	12	0,000	3,208
	Otros	HCP	22,482	1,24900	1,406524	18	0,000	3,634
		HRE	12,588	0,69933	0,786221	18	0,000	2,026
		THE	11,050	0,61389	0,745299	18	0,000	2,202
		Total	46,120	0,85407	1,044839	54	0,000	3,634
	Total	HCP	121,249	1,31792	2,777050	92	0,000	20,803
		HRE	103,410	1,12402	3,513551	92	0,000	32,119
		THE	100,890	1,09663	3,685530	92	0,000	34,121
		Total	325,549	1,17953	3,337900	276	0,000	34,121
Total	Tetraciclinas	HCP	2,069	0,10345	0,166270	20	0,000	0,446
		HRE	2,567	0,12835	0,226794	20	0,000	0,591
		THE	2,510	0,12550	0,217121	20	0,000	0,593
		Total	7,146	0,11910	0,201926	60	0,000	0,593
	Penicilinas	HCP	158,002	2,10669	4,749429	75	0,000	21,261
		HRE	217,702	2,90269	7,322885	75	0,000	33,853
		THE	211,771	2,82361	7,417664	75	0,000	34,121
		Total	587,475	2,61100	6,593389	225	0,000	34,121
	Cefalosporinas	HCP	82,261	0,74783	1,420906	110	0,000	6,093
		HRE	67,811	0,61646	0,909111	110	0,000	3,727
		THE	69,067	0,62788	0,912708	110	0,000	3,553
		Total	219,139	0,66406	1,105555	330	0,000	6,093
	Macrólidos	HCP	30,191	0,86260	1,243605	35	0,000	3,814
		HRE	27,767	0,79334	1,234574	35	0,000	4,556
		THE	29,740	0,84971	1,301827	35	0,002	4,104
		Total	87,698	0,83522	1,248542	105	0,000	4,556
	Aminoglucósidos	HCP	30,828	1,23312	1,407341	25	0,005	4,032
		HRE	24,784	0,99136	0,818743	25	0,014	2,094
		THE	26,314	1,05256	0,868512	25	0,034	2,436
		Total	81,926	1,09235	1,055975	75	0,005	4,032
	Antifúngicos	HCP	37,463	1,87315	2,993704	20	0,000	12,900
		HRE	19,810	0,99050	0,719456	20	0,062	2,063
		THE	15,809	0,79045	0,572115	20	0,066	1,606
		Total	73,082	1,21803	1,839364	60	0,000	12,900
	Fluoroquinolonas	HCP	57,468	2,29872	3,941497	25	0,000	11,148
		HRE	53,542	2,14168	2,606821	25	0,000	8,668
		THE	52,355	2,09420	2,502600	25	0,000	7,426
		Total	163,365	2,17820	3,046547	75	0,000	11,148
	Antituberculosos	HCP	14,516	0,36290	0,366819	40	0,000	1,313

Año	Familia	Hospital	Suma	Media	Desv. Est.	N	Mínimo	Máximo
		HRE	11,119	0,27798	0,289160	40	0,000	1,217
		THE	10,773	0,26933	0,210826	40	0,000	0,777
		Total	36,408	0,30340	0,296421	120	0,000	1,313
	Antivirales	HCP	14,827	0,74135	0,882120	20	0,000	3,208
		HRE	6,774	0,33870	0,459908	20	0,000	1,630
		THE	5,679	0,28395	0,381173	20	0,000	1,450
		Total	27,280	0,45467	0,638584	60	0,000	3,208
	Otros	HCP	122,460	1,36067	1,745312	90	0,000	8,834
		HRE	61,675	0,68528	0,765431	90	0,000	3,235
		THE	57,813	0,64237	0,732054	90	0,000	2,347
		Total	241,948	0,89610	1,219668	270	0,000	8,834
	Total	HCP	550,085	1,19584	2,560895	460	0,000	21,261
		HRE	493,551	1,07294	3,211022	460	0,000	33,853
		THE	481,831	1,04746	3,234297	460	0,000	34,121
		Total	1.525,467	1,10541	3,016758	1.380	0,000	34,121

Discusión de los Resultados

Ninguno de los 88 Análisis de Varianza realizados arroja diferencias estadísticamente significativas al nivel de significación $\alpha = 0,01$.

Esto permite concluir lo siguiente:

1) A pesar de las aparentes diferencias existentes a simple vista entre los tres grupos de hospitales (THE, HRE, HCP), ninguna de ellas puede atribuirse a factores ajenos al azar. Esto significa que el consumo de antibióticos no es ni menor ni mayor en ninguno de los tres grupos de hospitales, en ninguno de los cinco años estudiados. El consumo de antibióticos es estadísticamente igual en todos los grupos de hospitales.

Como puede verse en los siguientes gráficos de panel, el resultado anterior es igual para la totalidad del período (todos los datos de los cinco años juntos), tanto para cada una de las 10 familias de antibióticos incluida en el estudio, como según una más detallada clasificación ATC.

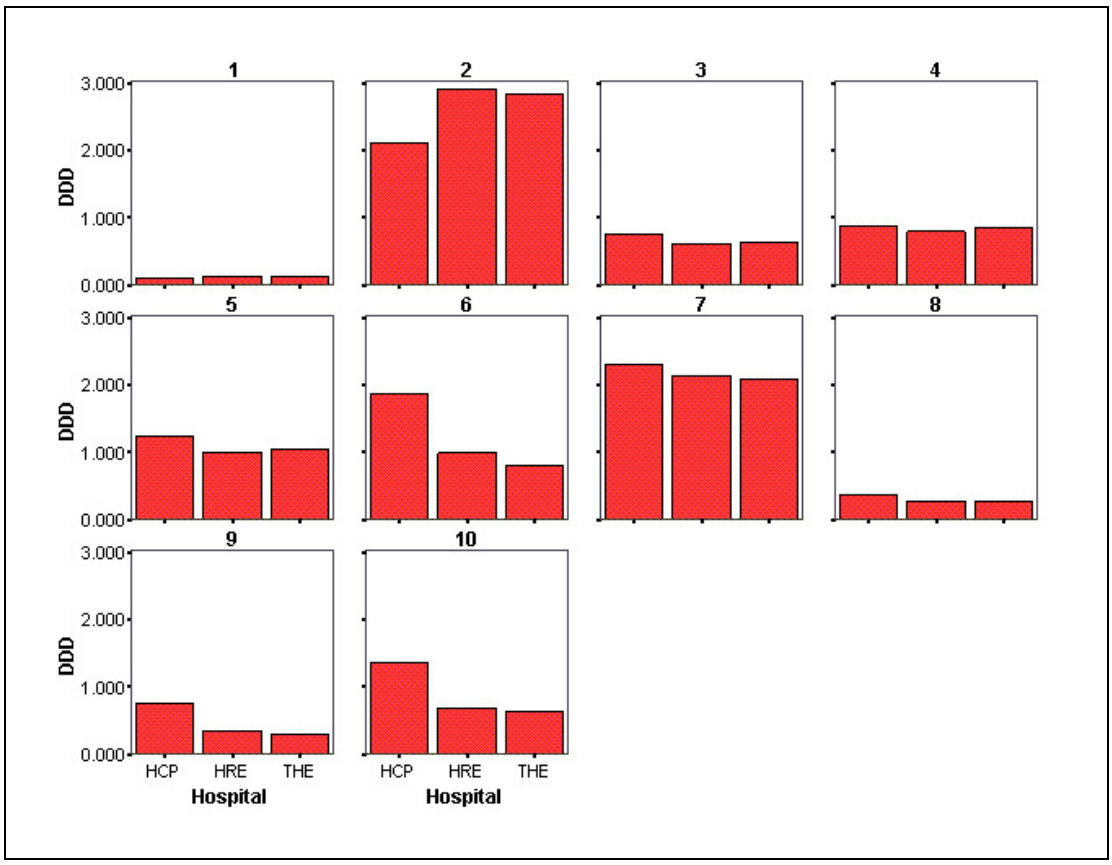


***Gráfico* 9. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Período 1997-2001, según Grupos de Hospitales y Familias**

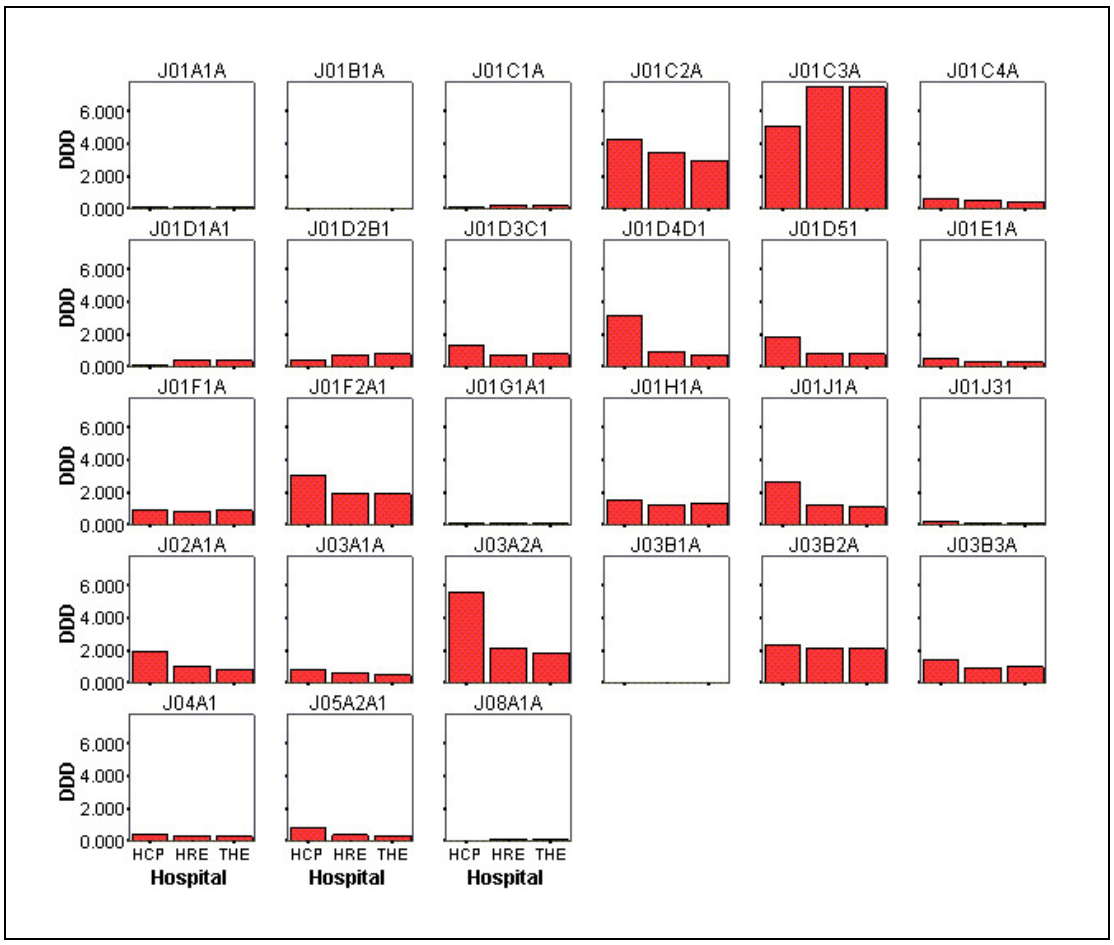


***Gráfico* 10. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Período 1997-2001, según Grupos de Hospitales y Clasificación ATC**

A efectos del *Gráfico* 9, recuérdese que la codificación utilizada para las 10 familias de antibióticos es la siguiente (se indica entre paréntesis la cantidad de principios activos diferentes incluida en cada familia):

- 1: Tetraciclinas (4).
- 2: Penicilinas (15).
- 3: Cefalosporinas (22).
- 4: Macrólidos (7).
- 5: Aminoglucósidos (5).
- 6: Antifúngicos (4).
- 7: Fluoroquinolonas (5).
- 8: Antituberculosos (8).
- 9: Antivirales (4).
- 10: Otros (18).

2) A pesar de las aparentes diferencias existentes a simple vista a lo largo del período de estudio (1997-2001) en cada uno de los grupos de hospitales, que pareciesen indicar un aumento en el consumo a lo largo del tiempo, las mismas no pueden atribuirse a factores ajenos al azar. Esto significa que el consumo de antibióticos ni ha aumentado ni ha disminuido significativamente en ninguno de los tres grupos de hospitales, a lo largo del período de estudio. El consumo de antibióticos se ha mantenido estadísticamente igual a lo largo del período de estudio.

El resultado anterior puede verse más claramente en los siguientes gráficos de panel, elaborados por separado para cada uno de los tres grupos de hospitales analizados (HCP, HRE, THE), así como para la totalidad de la data, tanto para cada una de las 10 familias de antibióticos incluida en el estudio, como según una más detallada clasificación ATC.

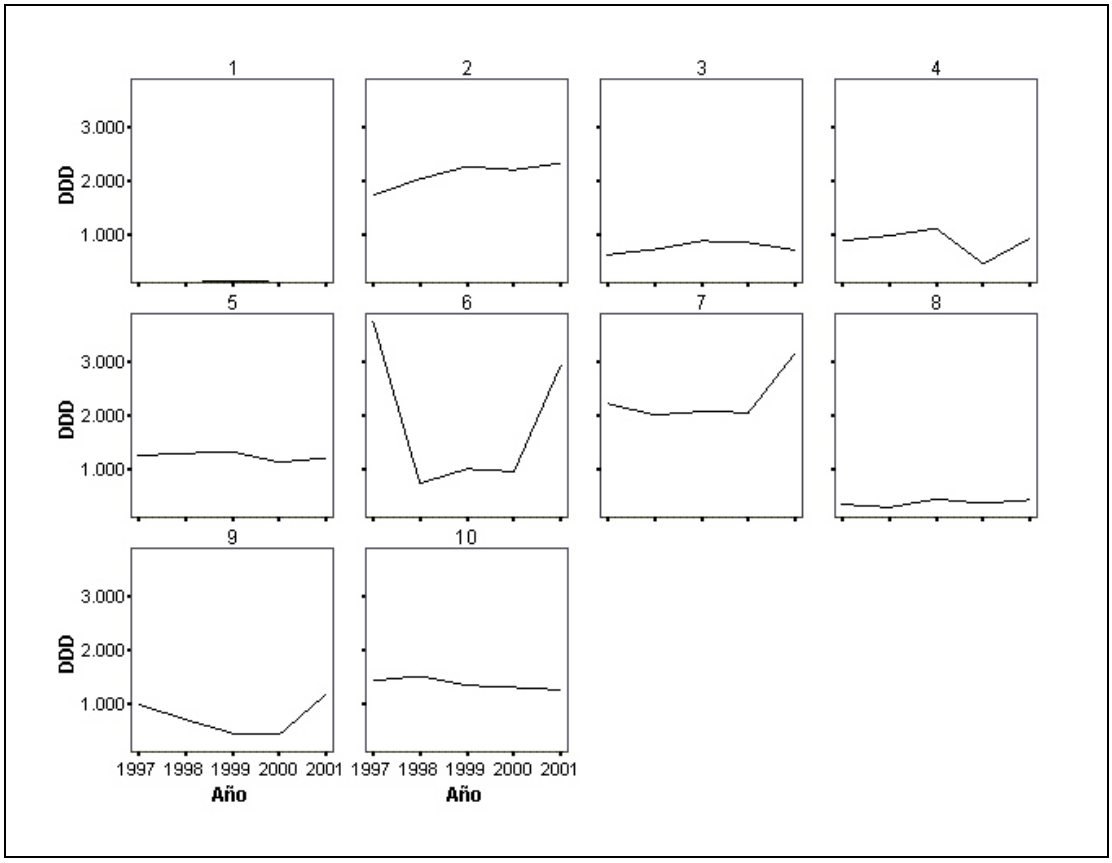


***Gráfico* 11. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el HCP, según Año y Familias**

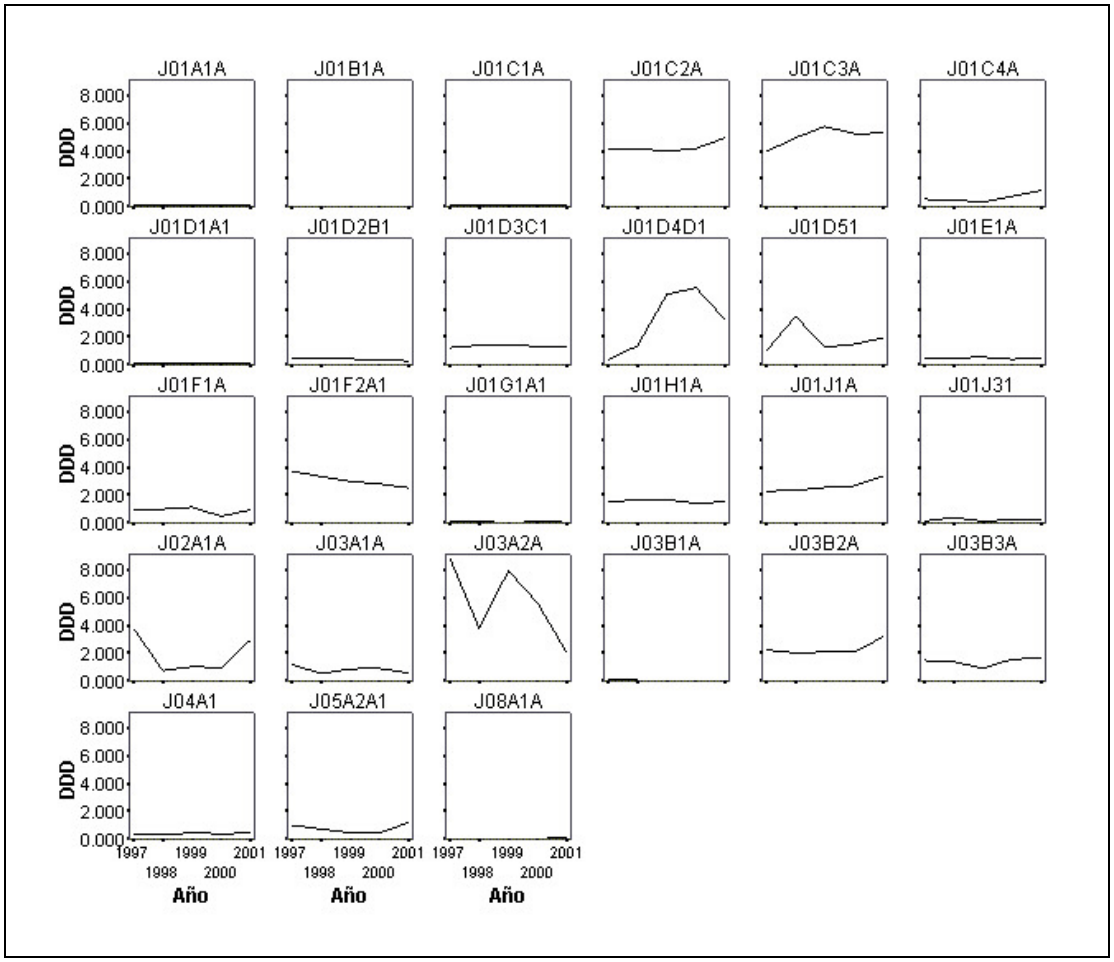


***Gráfico* 12. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el HCP, según Año y Clasificación ATC**

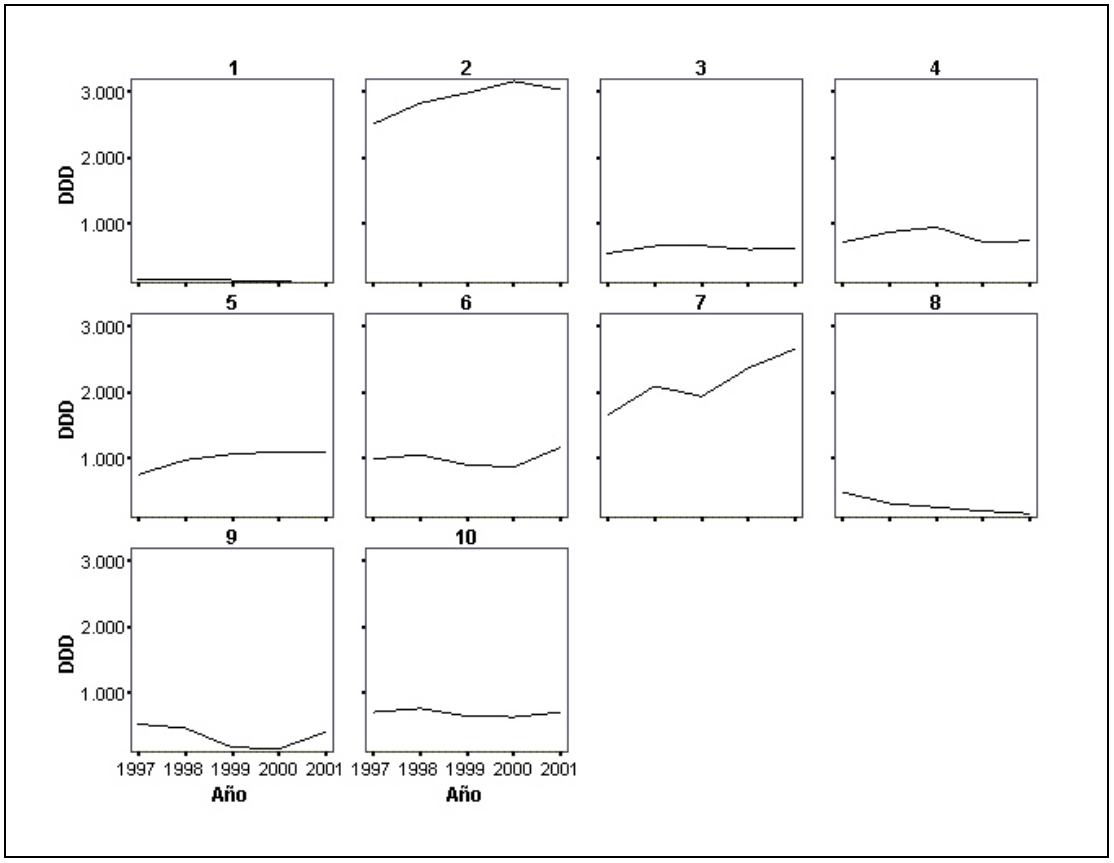


***Gráfico* 13. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Grupo HRE, según Año y Familia**

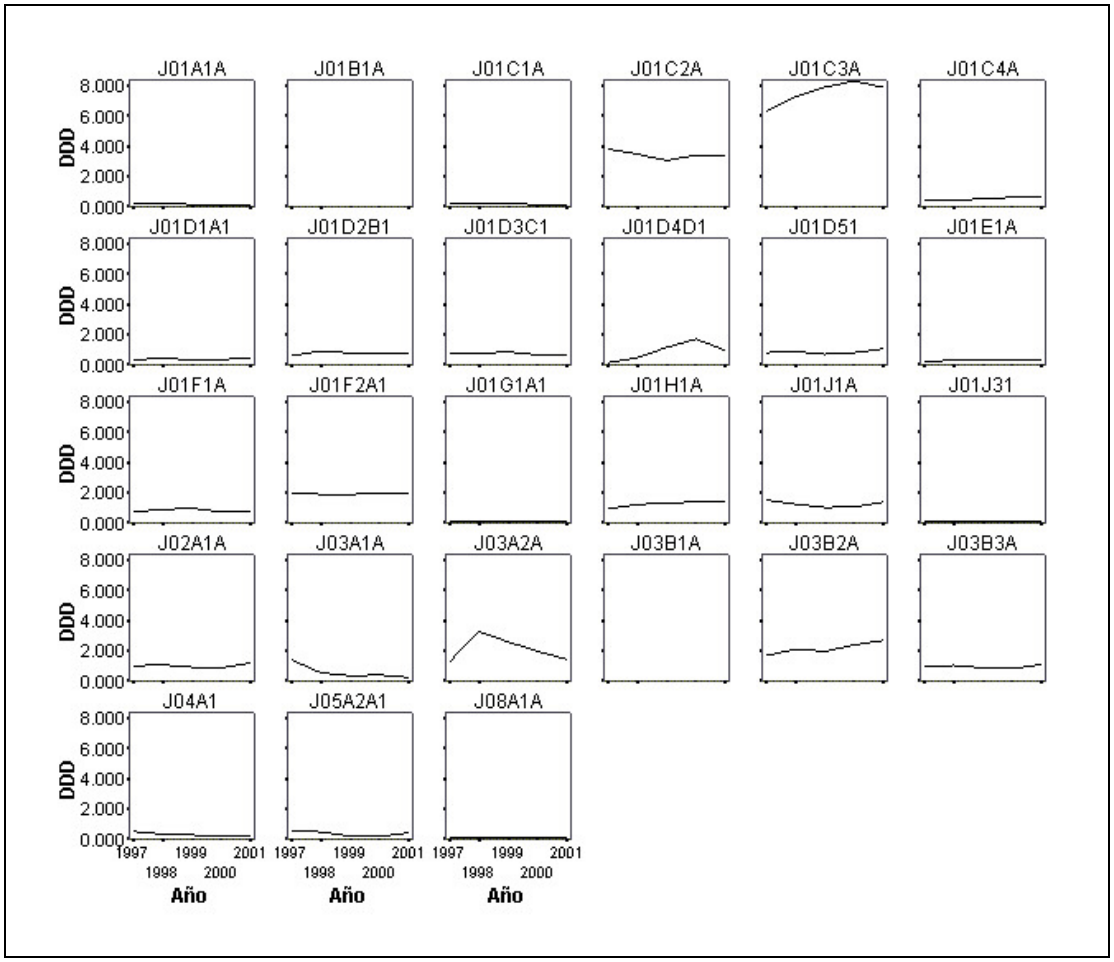


***Gráfico* 14. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Grupo HRE, según Año y Clasificación ATC**

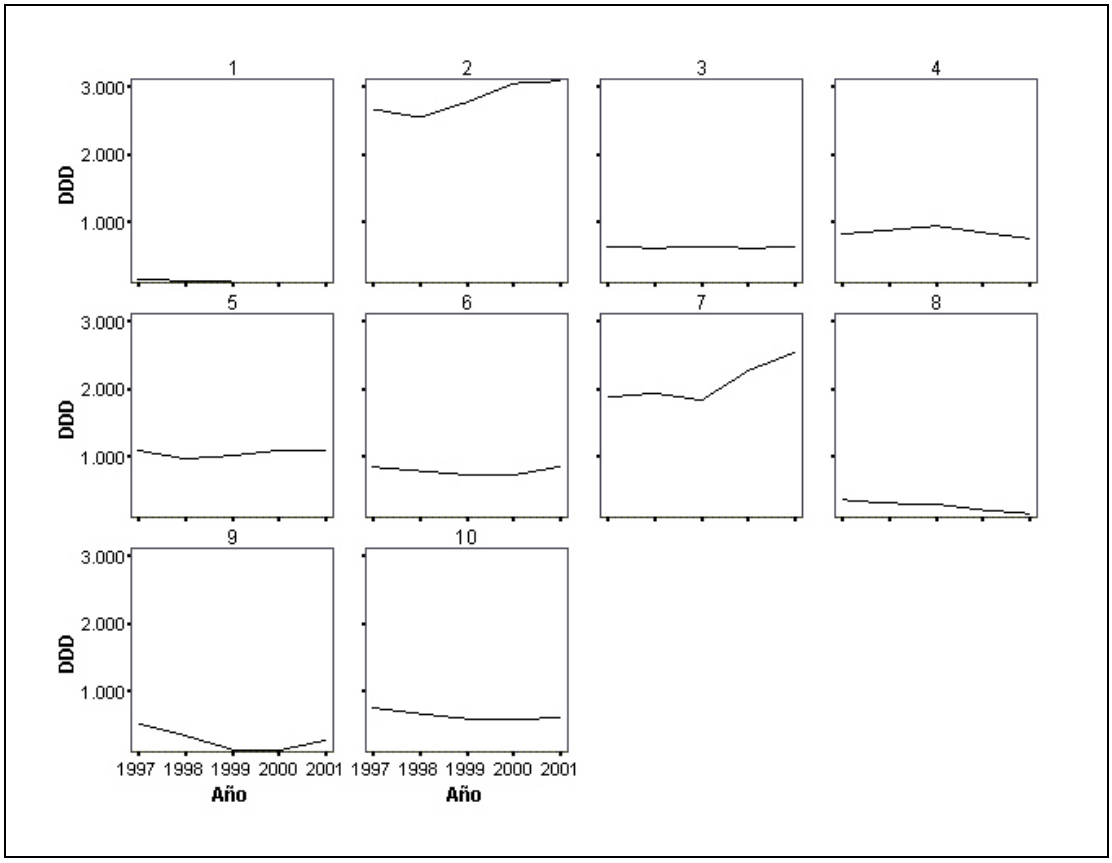


***Gráfico* 15. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Grupo THE, según Año y Familia**

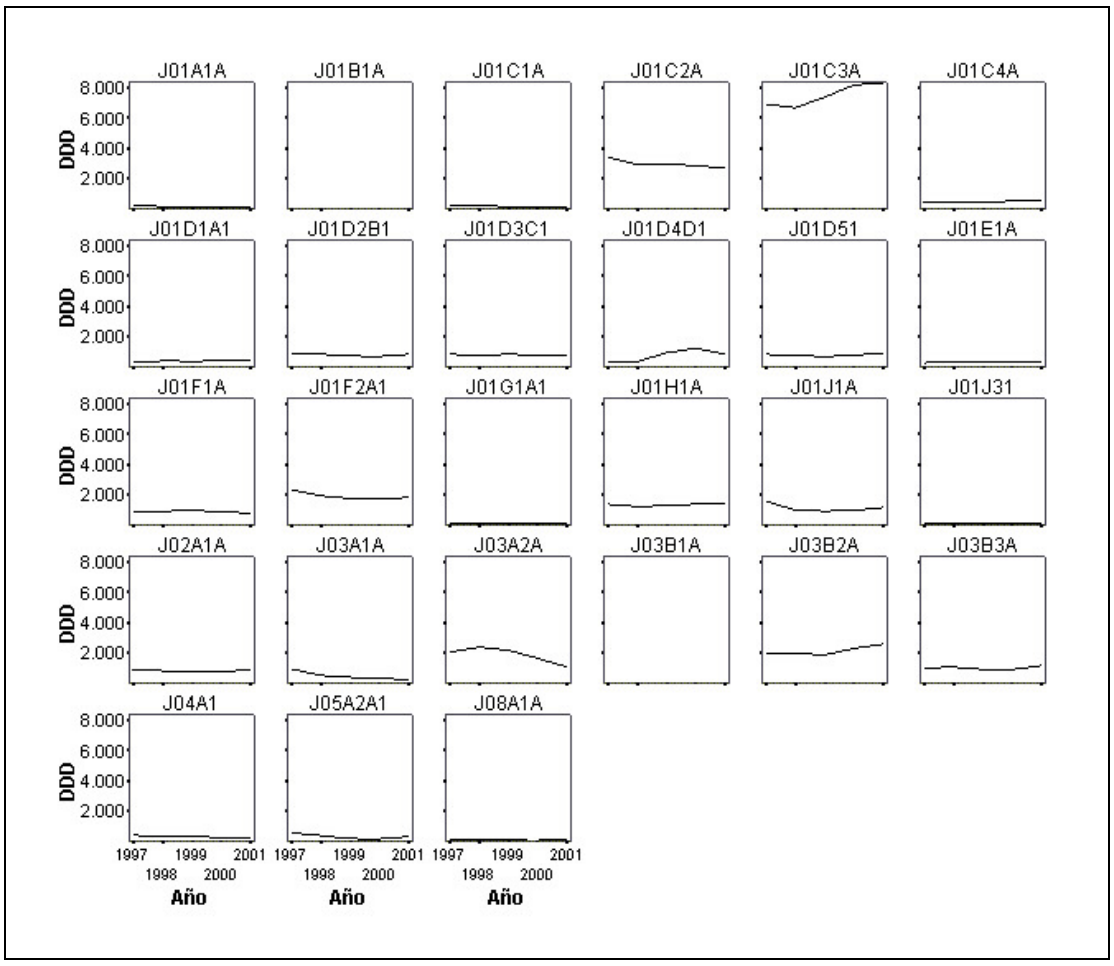


***Gráfico* 16. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en el Grupo THE, según Año y Clasificación ATC**

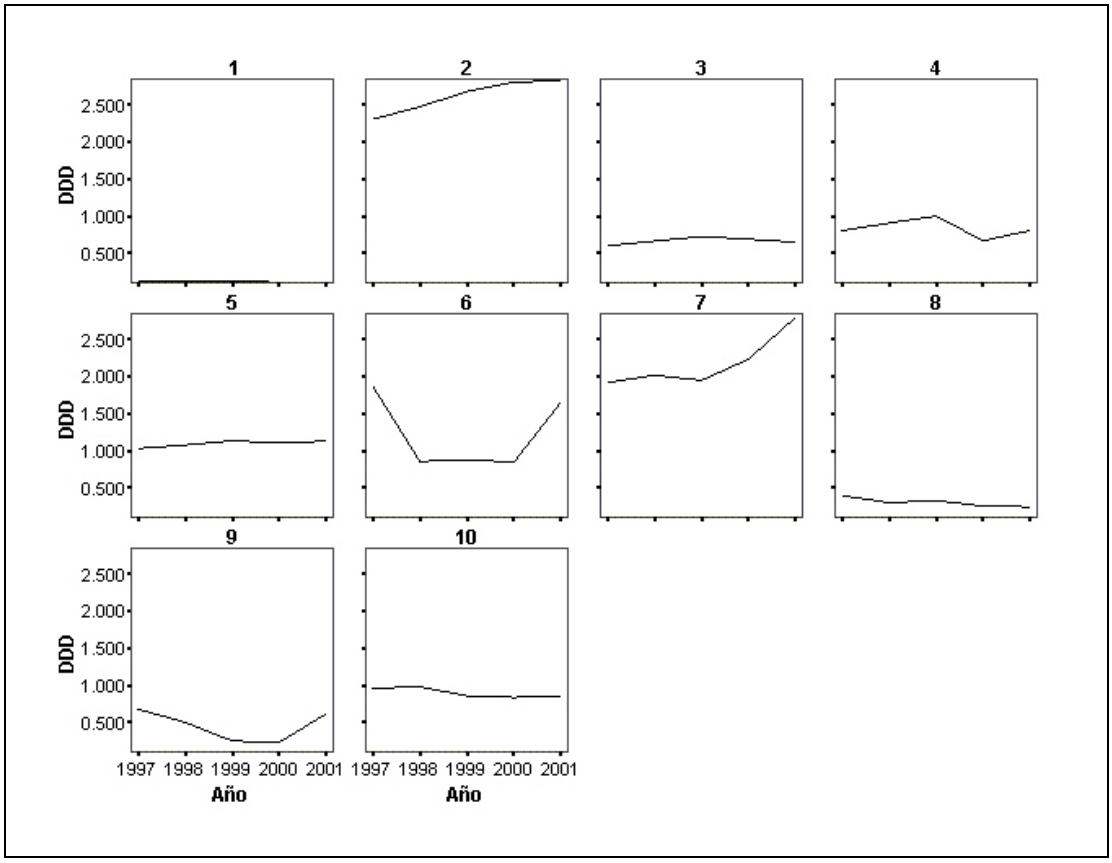


***Gráfico* 17. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en Todos los Hospitales analizados, según Año y Familia**

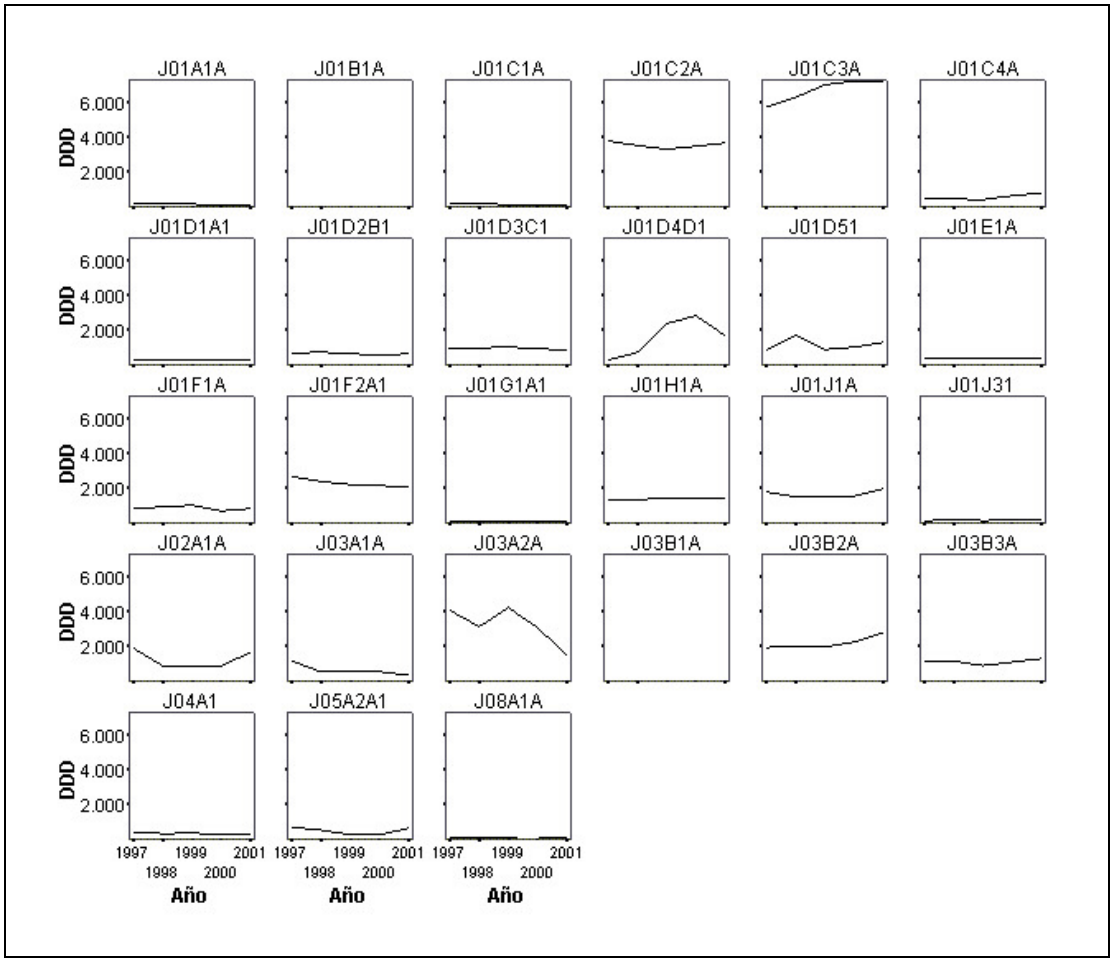


***Gráfico* 18. Consumo Medio en DDD/100 Estancias-Día de Antibióticos en Todos los Hospitales analizados, según Año y Clasificación ATC**

Aun cuando existe un patrón relativamente consistente, tanto a nivel de la data global, como a nivel de cada uno de los 10 grupos de antibióticos por separado en los que se clasificó la data global, según el cual pareciera que el consumo de antibióticos en el Hospital Clínic Provincial (HCP) es sistemáticamente mayor que el consumo de antibióticos en los cinco hospitales regionales (HRE) y éste a su vez sistemáticamente mayor que el consumo de antibióticos en los 53 hospitales españoles (THE), la uniformidad de ese patrón, incluso a nivel de cada medicamento considerado individualmente -pero simultáneamente la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en todos los análisis realizados- lleva a la conclusión de que se ha producido un "efecto estadístico" en la data, debido posiblemente al hecho de que no se trabajó directamente con la data individual de cada uno de los 53 hospitales españoles ni de cada uno de los cinco hospitales regionales. La data disponible es la media aritmética del consumo expresado en DDDs para cada uno de esos grupos de hospitales. Por lo tanto, se ha comparado, como si fuesen equivalentes, el dato u observación puntual del HCP con la media aritmética de los THE y de los HRE. Si conociésemos la desviación estándar de esas distribuciones, se podría entonces ubicar el consumo del HCP en términos de percentil o de desviación estándar respecto de la media grupal (THE, HRE). Sin esta información sobre la dispersión de las distribuciones de datos THE y HRE es imposible saber si la diferencia entre el consumo HCP y el consumo medio THE y HRE es grande o pequeña.

No obstante, los resultados obtenidos en el análisis estadístico realizado permiten suponer razonablemente que dicha diferencia es pequeña. En otras palabras, el consumo HCP, aun cuando por encima de la media THE y HRE, probablemente se desvía poco de la misma en términos de desviación típica o estándar. De allí que no puede decirse, con base en los datos manejados en este estudio, que el consumo de antibióticos en el HCP sea significativamente mayor que el consumo de antibióticos en los 53 THE o en los cinco HRE.

4.2. Consumo de Antibióticos en Unidades y Costo

En el *Cuadro* 16 se presenta un resumen estadístico de la data recopilada en este estudio sobre el consumo de antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1997-2002, expresado en unidades y costo. Las cifras corresponden a la suma de las unidades y del costo de cada medicamento clasificado en cada una de las familias de antibióticos analizadas.

***Cuadro* 16. Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1997-2002, en Unidades y Costo, según Familias**

Familia	Año	Unidades	Costo
Aminoglucósidos	1997	3.080,00	4.510,69
	1998	31.881,00	46.198,95
	1999	31.444,00	31.444,00
	2000	29.179,00	36.542,05
	2001	23.674,00	23.555,27
	2002	22.858,00	17.718,64
	Total	142.116,00	159.969,60
Antifúngicos	1997	477,00	10.805,97
	1998	21.825,00	390.048,05
	1999	23.189,00	536.788,44
	2000	24.053,00	655.928,28
	2001	30.314,00	948.965,59
	2002	27.436,00	928.243,42
	Total	127.294,00	3.470.779,75
Antivirales	1997	295,00	545,30
	1998	21.131,00	190.355,24
	1999	22.544,00	180.450,68
	2000	22.578,00	133.059,60
	2001	35.334,00	187.988,60
	2002	20.785,00	95.179,54
	Total	122.667,00	787.578,96
Cefalosporinas de Cuarta Generación	1997	57,00	875,52
	1998	7.140,00	109.527,60
	1999	14.044,00	201.213,40
	2000	15.333,00	220.602,67
	2001	16.087,00	228.758,09
	2002	13.671,00	217.318,01
	Total	66.332,00	978.295,29

Familia	Año	Unidades	Costo
Cefalosporinas de Primera Generación	1997	3,00	5,31
	1998	4.836,00	8.154,69
	1999	4.646,00	7.675,90
	2000	4.853,00	8.114,24
	2001	4.870,00	8.143,01
	2002	5.550,00	9.514,32
	Total	24.758,00	41.607,47
Cefalosporinas de Segunda Generación	1997	889,00	2.474,40
	1998	14.208,00	47.575,15
	1999	10.143,00	18.589,74
	2000	13.204,00	30.165,27
	2001	11.182,00	23.363,79
	2002	9.230,00	19.793,05
	Total	58.856,00	141.961,40
Cefalosporinas de Tercera Generación	1997	8.172,00	63.696,76
	1998	95.032,00	737.496,76
	1999	72.285,00	524.380,69
	2000	60.776,00	394.308,05
	2001	56.764,00	289.200,15
	2002	48.212,00	252.762,97
	Total	341.241,00	2.261.845,38
Fluoroquinolonas	1997	4.328,00	11.575,02
	1998	54.035,00	160.060,48
	1999	52.677,00	107.361,26
	2000	59.342,00	139.969,45
	2001	73.862,00	154.998,13
	2002	74.716,00	168.646,95
	Total	318.960,00	742.611,29
Glucopéptidos	1997	435,00	3.237,50
	1998	3.125,00	29.064,10
	1999	3.310,00	29.428,28
	2000	3.378,00	28.367,90
	2001	17.933,00	304.527,39
	2002	12.564,00	206.172,56
	Total	40.745,00	600.797,73
Lincosamidas	1997	3.326,00	2.565,02
	1998	30.362,00	36.874,15
	1999	26.640,00	30.263,30
	2000	23.676,00	30.263,30
	2001	19.627,00	21.512,92
	2002	19.680,00	10.034,50
	Total	123.311,00	131.513,19
Macrólidos	1997	607,00	1.094,18
	1998	17.733,00	46.302,30
	1999	20.516,00	62.994,60
	2000	16.043,00	47.185,55

Familia	Año	Unidades	Costo
	2001	16.697,00	46.274,92
	2002	14.093,00	44.154,48
	Total	85.689,00	248.006,03
Monobactamas	1997	1.252,00	14.629,48
	1998	33.691,00	420.925,22
	1999	37.878,00	463.590,65
	2000	41.773,00	525.314,76
	2001	47.403,00	641.681,73
	2002	47.306,00	348.270,19
	Total	209.303,00	2.414.412,03
Penicilinas Activas frente a Gram Positivos (Sensibles a la Penicilinasa)	1997	62,00	69,27
	1998	4.195,00	4.280,91
	1999	2.736,00	2.785,71
	2000	1.932,00	1.914,02
	2001	1.670,00	1.637,48
	2002	1.636,00	1.639,77
	Total	12.231,00	12.327,16
Penicilinas de Amplio Espectro	1997	6.891,00	16.687,48
	1998	8.786,00	5.448,00
	1999	115.600,00	297.364,20
	2000	115.427,00	343.782,30
	2001	128.961,00	470.240,66
	2002	132.374,00	601.840,93
	Total	508.039,00	1.735.363,57
Penicilinas Resistentes a Penicilinasas	1997	3.241,00	2.750,41
	1998	27.312,00	24.585,93
	1999	25.586,00	19.324,12
	2000	25.640,00	18.184,63
	2001	26.078,00	19.476,92
	2002	27.151,00	3.801,14
	Total	135.008,00	88.123,15
Tetraciclinas	1997	101,00	20,75
	1998	52,00	25,58
	1999	3.022,00	2.334,14
	2000	1.145,00	422,67
	2001	1.541,00	556,25
	2002	1.499,00	440,98
	Total	7.360,00	3.800,37
Total	1997	33.216,00	135.543,06
	1998	375.344,00	2.256.923,11
	1999	466.260,00	2.515.989,11
	2000	458.332,00	2.614.124,74
	2001	511.997,00	3.370.880,90
	2002	478.761,00	2.925.531,45
	Total	2.323.910,00	13.818.992,37

Como se dijo anteriormente, se utilizó una única técnica de análisis para comparar el consumo de antibióticos en términos de unidades y de costo en el Hospital Clínic Provincial. Dicha técnica fue el Análisis de Varianza no paramétrico para muestras relacionadas de Friedman. Esta técnica se utilizó para comparar los seis años comprendidos entre 1997 y 2002, ambos inclusive, tanto para el consumo en unidades como para el consumo en costo. Hubo que trabajar con esta técnica debido a que los grupos de datos de un año a otro están relacionados entre sí por la dependencia serial de la serie temporal; en otras palabras, se trata del mismo "grupo de sujetos" medidos en diferentes momentos del tiempo, es decir, un total de seis observaciones o mediciones (1997 a 2002) para la variable Unidades y otras tantas para la variable Costo.

En los siguientes cuadros se presenta los resultados obtenidos tras la aplicación de la mencionada técnica de análisis estadístico.

***Cuadro* 17. Análisis de Varianza de Friedman del Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1997-2002, en Unidades**

Descriptores Estadísticos					
Año	**N**	**Media**	**Desv. Est.**	**Mínimo**	**Máximo**
1997	16	2.076,0000	2.560,50446	3,00	8.172,00
1998	16	23.459,0000	23.920,76973	52,00	95.032,00
1999	16	29.141,2500	29.866,24766	2.736,00	115.600,00
2000	16	28.645,7500	29.460,51269	1.145,00	115.427,00
2001	16	31.999,8125	32.637,58956	1.541,00	128.961,00
2002	16	29.922,5625	33.504,08407	1.499,00	132.374,00

Rangos		Test de Friedman	
Año	**Rango Medio**	**N**	16
1997	1,06	**Chi-Cuadrada**	34,571
1998	3,81	**gl**	5
1999	3,88	**Sig. Asimétrica**	0,000
2000	3,94		
2001	4,56		
2002	3,75		

***Cuadro* 18. Análisis de Varianza de Friedman del Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1997-2002, en Costo (Euros)**

Descriptores Estadísticos					
Año	**N**	**Media**	**Desv. Est.**	**Mínimo**	**Máximo**
1997	16	8.471,4412	15.717,58414	5,31	63.696,76
1998	16	141.057,6944	206.264,62500	25,58	737.496,76
1999	16	157.249,3194	193.722,63755	2.334,14	536.788,44
2000	16	163.382,7963	207.414,90720	422,67	655.928,28
2001	16	210.680,0563	272.697,83415	556,25	948.965,59
2002	16	182.845,7156	258.741,53946	440,98	928.243,42

Rangos		Test de Friedman	
Año	**Rango Medio**	**N**	16
1997	1,06	**Chi-Cuadrada**	35,036
1998	4,31	**Gl**	5
1999	3,84	**Sig. Asimétrica**	0,000
2000	3,91		
2001	4,38		
2002	3,50		

Ambos Análisis de Varianza (unidades y costo) arrojan diferencias estadísticamente significativas al nivel de significación $\alpha = 0,01$. No obstante, cuando se excluye del análisis las cifras del año 1997, dejando únicamente los cinco años comprendidos entre 1998 y 2002, ambos inclusive, dicha relación desaparece, tal como puede observarse en los siguiente cuadros.

***Cuadro* 19. Análisis de Varianza de Friedman del Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1998-2002, en Unidades**

Descriptores Estadísticos					
Año	**N**	**Media**	**Desv. Est.**	**Mínimo**	**Máximo**
1998	16	23.459,0000	23.920,76973	52,00	95.032,00
1999	16	29.141,2500	29.866,24766	2.736,00	115.600,00
2000	16	28.645,7500	29.460,51269	1.145,00	115.427,00
2001	16	31.999,8125	32.637,58956	1.541,00	128.961,00
2002	16	29.922,5625	33.504,08407	1.499,00	132.374,00

Rangos		Test de Friedman	
Año	**Rango Medio**	**N**	16
1998	2,88	**Chi-Cuadrada**	2,650
1999	2,88	**Gl**	4
2000	2,94	**Sig. Asimétrica**	0,618
2001	3,56		
2002	2,75		

***Cuadro* 20. Análisis de Varianza de Friedman del Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1998-2002, en Costo (Euros)**

Descriptores Estadísticos					
Año	**N**	**Media**	**Desv. Est.**	**Mínimo**	**Máximo**
1998	16	141.057,6944	206.264,62500	25,58	737.496,76
1999	16	157.249,3194	193.722,63755	2.334,14	536.788,44
2000	16	163.382,7963	207.414,90720	422,67	655.928,28
2001	16	210.680,0563	272.697,83415	556,25	948.965,59
2002	16	182.845,7156	258.741,53946	440,98	928.243,42

Rangos		Test de Friedman	
Año	**Rango Medio**	**N**	16
1998	3,38	**Chi-Cuadrada**	3,624
1999	2,84	**Gl**	4
2000	2,91	**Sig. Asimétrica**	0,459
2001	3,38		
2002	2,50		

Al observar la magnitud tanto en unidades como en costo del año 1997, cabe concluir que en dicho año existe una insuficiencia en la data estadística utilizada en este estudio, dado que aparenta estar incompleta, posiblemente debido a que el registro de esta data comenzó justamente en ese año y no estaba aún sistematizado en el HCP. En tal sentido, se decidió excluir este año del análisis.

Trabajando únicamente con el período 1998-2002 no se presentan diferencias estadísticamente significativas ni en la variable Unidades ni en la variable Costo, razón por la cual cabe concluir que el consumo de antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona no refleja ninguna tendencia en particular, ni al aumento ni a la disminución, a lo largo de los cinco años estudiados. Las diferencias que pudiera observarse no pueden científicamente atribuirse a factores ajenos al mero azar.

Este resultado es independiente de la familia de antibióticos utilizada, específicamente para las siguientes que fueron incluidas en este análisis:

- Aminoglucósidos.
- Antifúngicos.
- Antivirales.
- Cefalosporinas de Primera Generación.
- Cefalosporinas de Segunda Generación.
- Cefalosporinas de Tercera Generación.
- Cefalosporinas de Cuarta Generación.
- Fluoroquinolonas.
- Glucopéptidos.
- Lincosamidas.
- Macrólidos.
- Monobactamas.
- Penicilinas Activas frente a Gram Positivos (Sensibles a la Penicilinasa).
- Penicilinas de Amplio Espectro.
- Penicilinas Resistentes a Penicilinazas.
- Tetraciclinas.

Con el fin de facilitar la interpretación de estos resultados, seguidamente se presenta gráficos de panel que permiten visualizar con facilidad la ausencia de tendencia alguna, ni en unidades ni en costo, a lo largo del período 1998-2002.

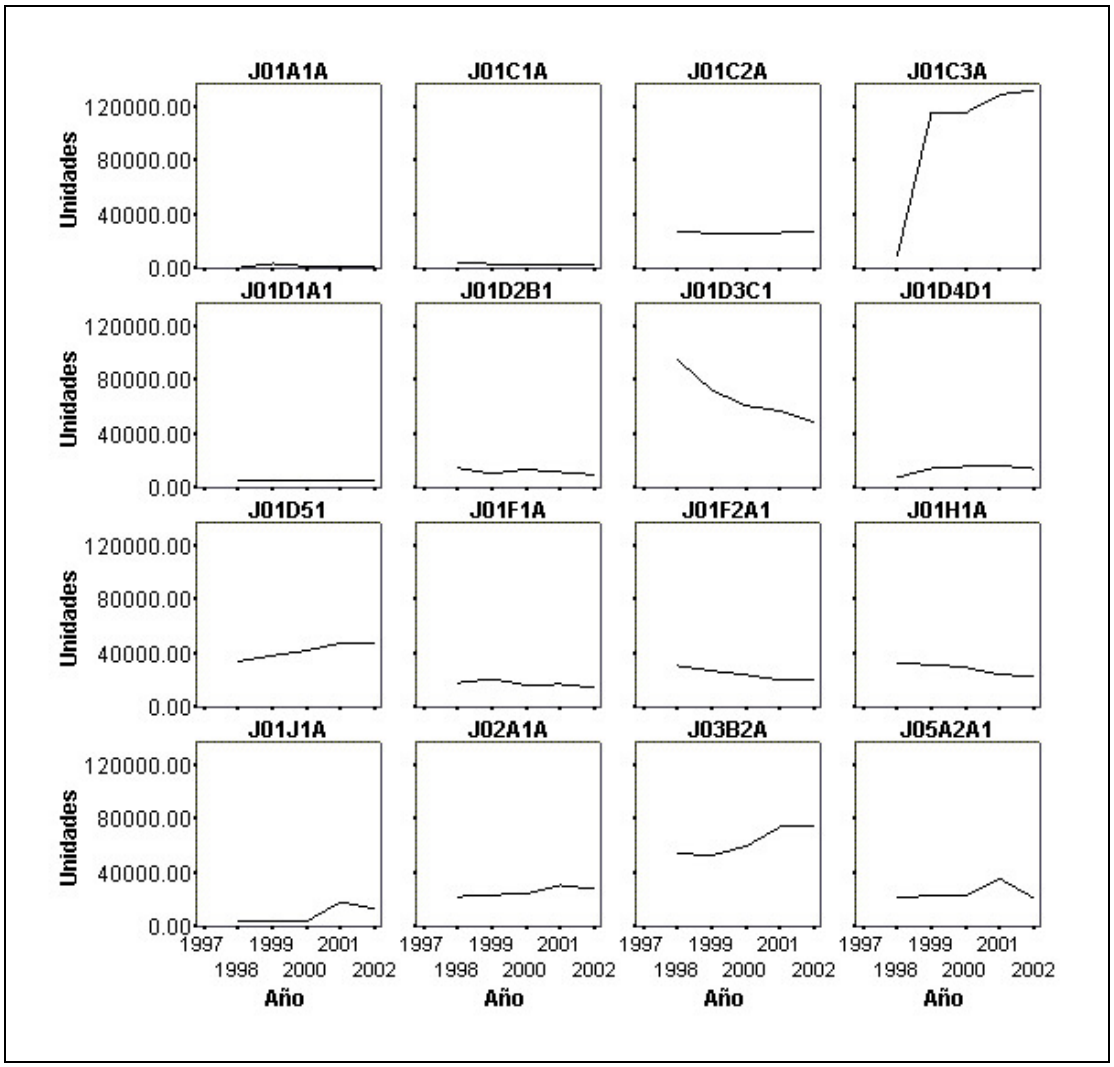


***Gráfico* 19. Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1998-2002, en Unidades, según Familias**

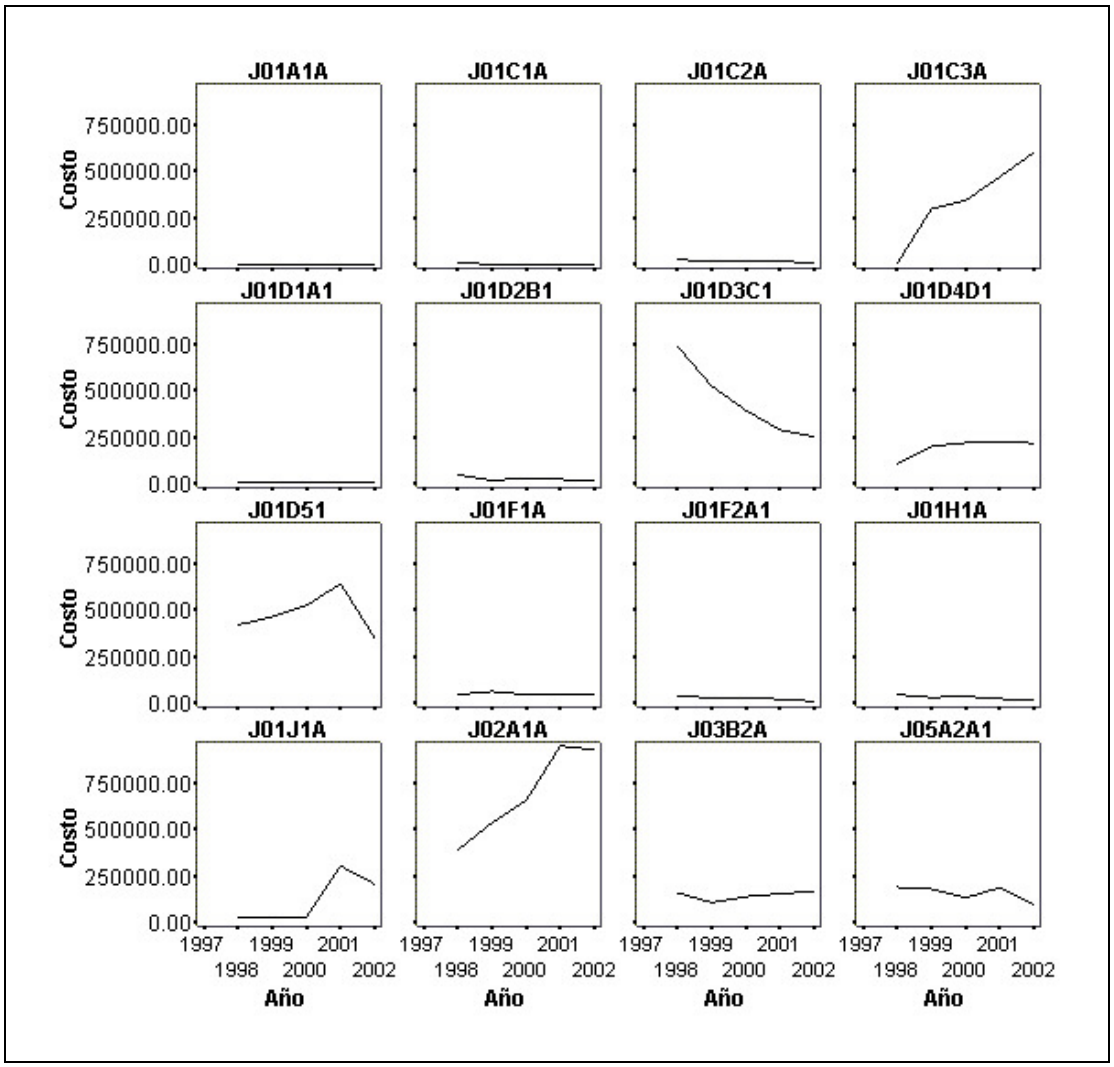


***Gráfico* 20. Consumo de Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona durante el período 1998-2002, en Costo, según Familias**

Aun cuando en algunas familias de antibióticos se observan tendencias pronunciadas al aumento o a la disminución a lo largo del período 1998-2002, no cabe hablar en conjunto de una tendencia definida hacia el aumento o la disminución en el consumo de antibióticos en el HCP a lo largo de dicho período. Las familias donde se produjo un aumento significativo tanto en unidades como en costo fueron las Penicilinas de Amplio Espectro (J01C3A) y los Antifúngicos (J02A1A), estos últimos sólo en costo mas no en unidades (lo cual en todo caso denota un aumento en el precio de estos medicamentos, pero no un incremento del consumo). Por su parte, las Cefalosporinas de Tercera Generación (J01D3C1) experimentaron una disminución significativa del consumo tanto en unidades como en costo.

Aparte de esas discrepancias puntuales, cuyas causas habría que explorar atendiendo a los casos que fueron tratados en cada oportunidad con esos medicamentos, cabe señalar que los resultados obtenidos para el conjunto de todos los antibióticos administrados por el HCP durante el período 1998-2002, son plenamente consistentes con los ya obtenidos en el caso del consumo de antibióticos medido en DDDs, según los cuales a pesar de las aparentes diferencias existentes a simple vista a lo largo del período de estudio (1997-2001) en cada uno de los grupos de hospitales (THE, HRE, HCP), que pareciesen indicar un aumento en el consumo a lo largo del tiempo, las mismas no pueden atribuirse a factores ajenos al azar. Esto significa que el consumo de antibióticos ni ha aumentado ni ha disminuido significativamente en ninguno de los tres grupos de hospitales, a lo largo del período de estudio. El consumo de antibióticos se ha mantenido estadísticamente igual a lo largo del período de estudio, lo que en el caso el HCP se ve corroborado aún más al considerar el consumo de antibióticos expresado en unidades y costo.

4.3. Prevalencia de la Medicación con ATB

Como se explicó anteriormente, la técnica de análisis utilizada para este objetivo de la investigación fue el Análisis de Series Temporales, mediante el cálculo de las autocorrelaciones y las autocorrelaciones parciales de la serie temporal, utilizando como variable la Prevalencia. La finalidad de este análisis es determinar si existe alguna tendencia estadísticamente significativa en la data en función del tiempo, es decir, si la prevalencia aumenta o disminuye significativamente a lo largo del período de 50 meses analizado.

En los siguientes gráficos se presenta los resultados obtenidos:

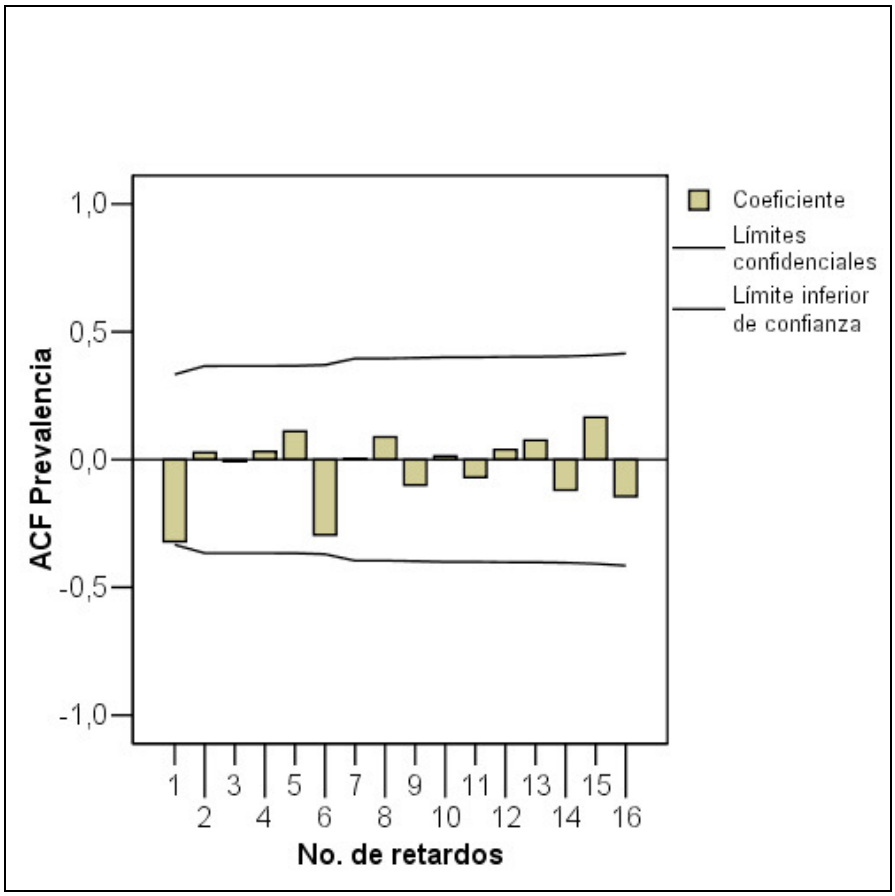


***Gráfico* 21. Gráfico de Autocorrelaciones de la Serie Temporal de Datos de Prevalencia de Medicación con Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 2000-2004**

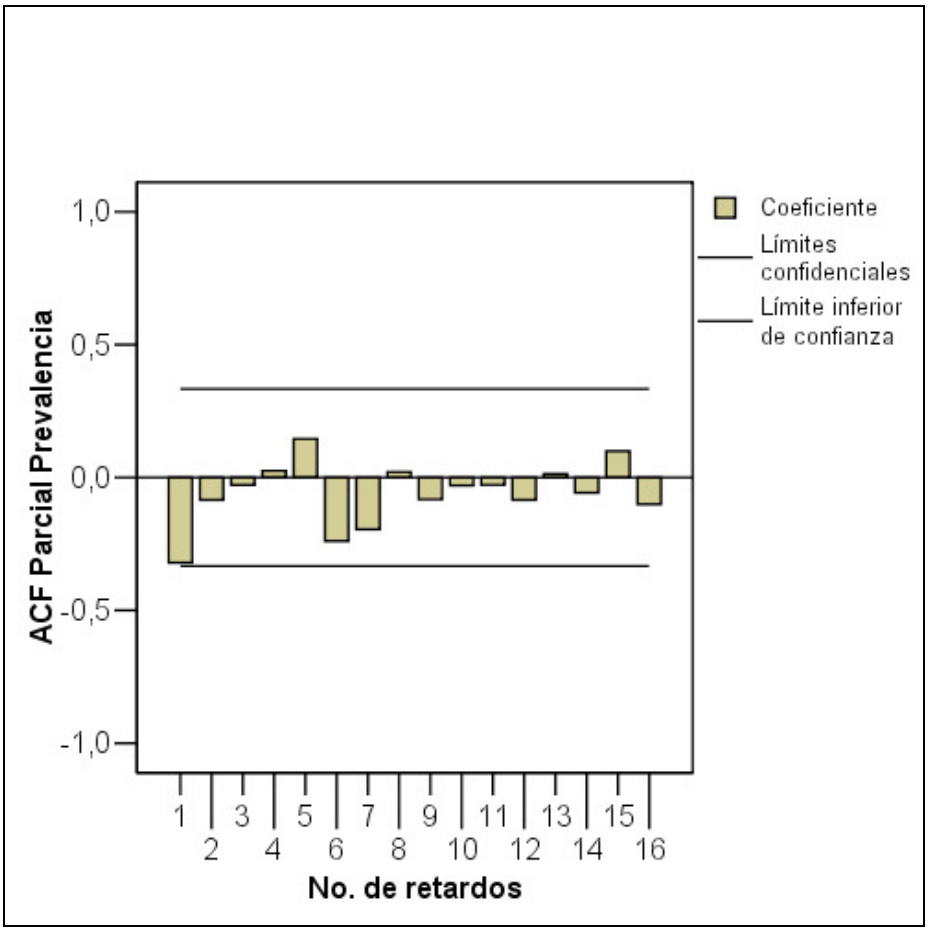


***Gráfico* 22. Gráfico de Autocorrelaciones Parciales de la Serie Temporal de Datos de Prevalencia de Medicación con Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 2000-2004**

Puesto que ninguna de las autocorrelaciones es estadísticamente significativa, cabe concluir que esta serie de datos corresponde a un modelo ARIMA (0,0,0) o Proceso de Ruido Blanco. En otras palabras, no hay tendencia alguna, ni determinista ni aleatoria, en los 50 meses estudiados en relación con la Prevalencia del tratamiento con antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona.

Con el objeto de facilitar la interpretación de este resultado, a continuación se presentan gráficos secuenciales tanto de la Prevalencia como del Total de Pacientes Atendidos y de la Cantidad de Pacientes Tratados con Antibióticos.

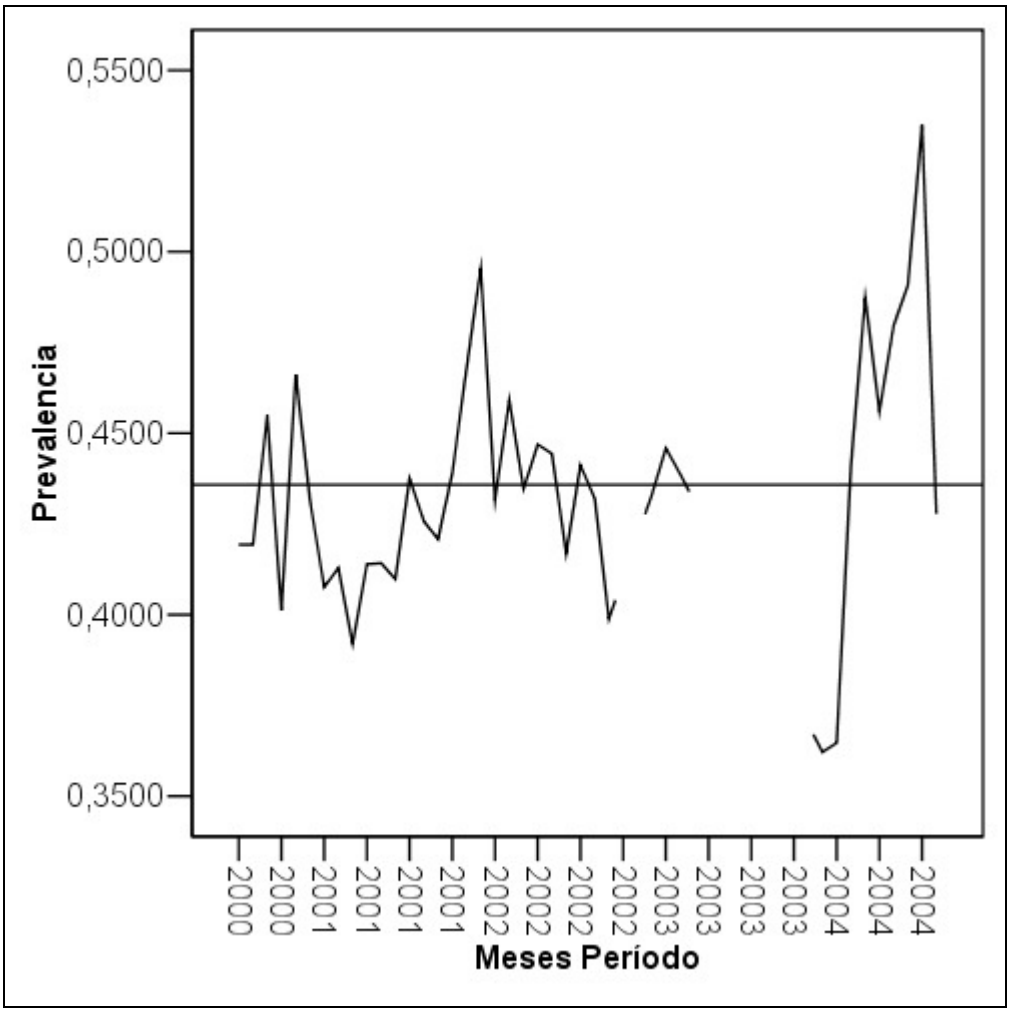


***Gráfico* 23. Serie Temporal de la Prevalencia de Medicación con Antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 2000-2004**

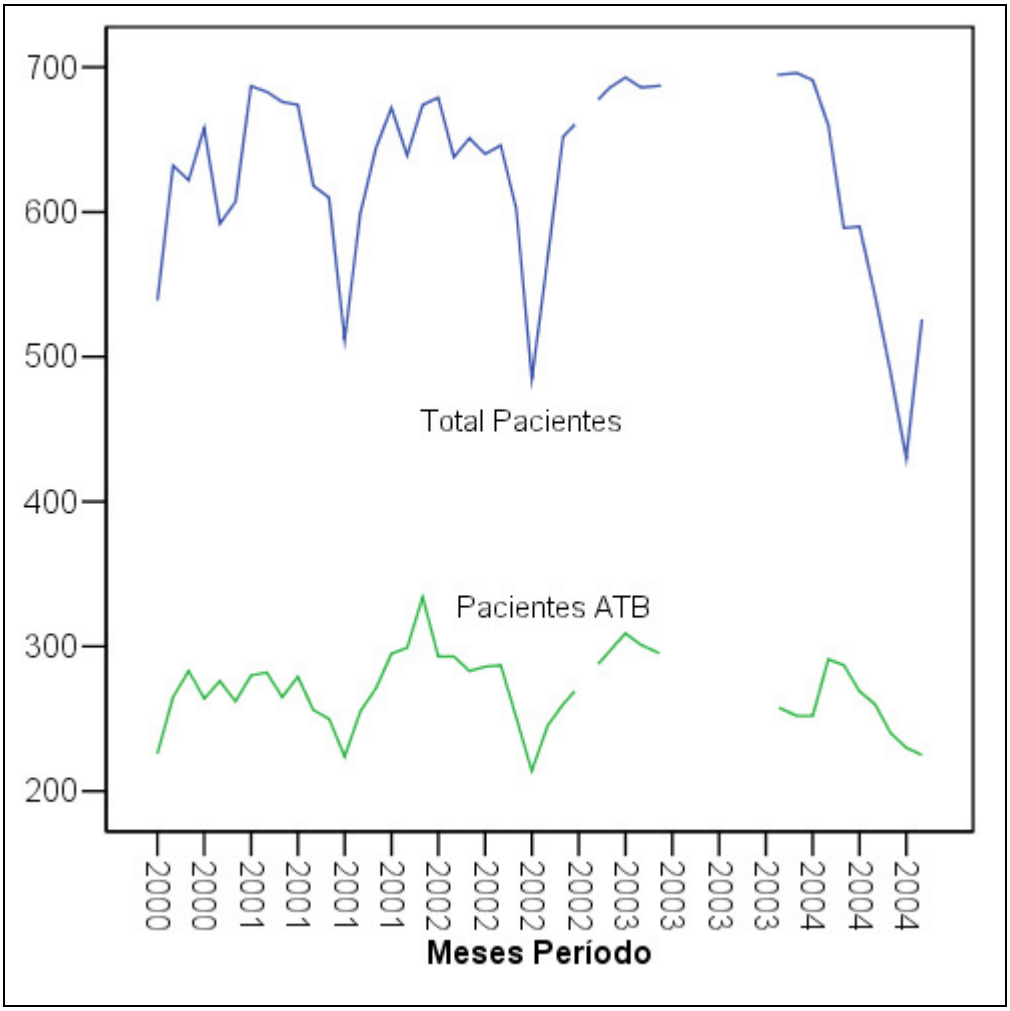


***Gráfico* 24. Serie Temporal de los Pacientes Antendidos con Tratamiento de Antibióticos y de los Pacientes Totales Atendidos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 2000-2004**

En los gráficos anteriores fácilmente puede observarse que los pacientes que reciben tratamiento con ATB varían en función del total de pacientes atendidos, razón por la cual no existe ningún factor determinante del tratamiento del ATB que sea distinto de las meras variaciones en las cantidades de pacientes atendidos. Mientras mayor es la cantidad de pacientes que acuden al Hospital, mayor la cantidad de casos que ameritan tratamiento con ATB, y viceversa.

Así mismo, fácilmente se observa que en relación con la línea media, es decir con el valor promedio de Prevalencia a lo largo del período estudiado, esta variable oscila tanto en una como en otra dirección (aumenta y disminuye) sin seguir un patrón específico. En tal sentido, se aprecia en la gráfica una clara ausencia de tendencia en esta variable.

Todo lo expuesto permite concluir que en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, a lo largo del período 2000 – 2004 no se observan diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de tratamiento con antibióticos; resultado este por lo demás consistente con los ya reportados para el consumo en DDDs y para la utilización de ATB expresada en unidades y en costo.

4.4. Resistencia Microbiana a los ATB

En el *Cuadro* 21 se presenta la media de resistencia a los antibacterianos agrupada por año y familia de antibióticos incluida en este estudio. La información se presenta tanto para microorganismos resistentes a Gram positivos como para microorganismos resistentes a Gram negativos.

***Cuadro* 21. Media de Resistencia a los Antibacterianos agrupada por Año y Familia de Antibióticos, 1997-2004**

Año	Familia	Gram Negativos	Gram Positivos
1997	Aminoglucósidos	5,5000	38,5000
	Cefalosporinas de Primera Generación	29,7500	
	Cefalosporinas de Segunda Generación	7,5000	
	Cefalosporinas de Tercera Generación	4,1500	
	Fluoroquinolonas	11,8300	42,6700
	Glucopéptidos		0,8350
	Lincosamidas		29,7500
	Macrólidos		38,2500
	Monobactamas	3,3350	
	Penicilinas de Amplio Espectro	30,3750	46,0000
	Penicilinas Resistentes a Penicilinasas		45,5000
	Rifamicinas		19,0000
	Sulfamidas asociadas con Otros Antiinfecciosos	13,4000	
	Total	12,4333	30,7340
1998	Aminoglucósidos	6,5000	58,2500
	Cefalosporinas de Primera Generación	9,0000	
	Cefalosporinas de Segunda Generación	5,0000	
	Cefalosporinas de Tercera Generación	3,7500	
	Fluoroquinolonas	11,2000	51,5000
	Glucopéptidos		0,1650
	Lincosamidas		32,0000
	Macrólidos		43,0000
	Monobactamas	6,2000	
	Penicilinas de Amplio Espectro	20,7500	50,6650
	Penicilinas Resistentes a Penicilinasas		47,5000
	Rifamicinas		20,0000
	Sulfamidas asociadas con Otros Antiinfecciosos	17,5000	
	Total	9,7583	35,3910
1999	Aminoglucósidos	3,8000	56,8800
	Cefalosporinas de Cuarta Generación	8,0000	
	Cefalosporinas de Primera Generación	7,0000	
	Cefalosporinas de Segunda Generación	4,6700	
	Cefalosporinas de Tercera Generación	2,6250	
	Fluoroquinolonas	13,0000	53,8300
	Glucopéptidos		0,0850
	Lincosamidas		32,5000
	Macrólidos		42,5000
	Monobactamas	1,6667	
	Penicilinas de Amplio Espectro	20,7767	43,0000
	Penicilinas Resistentes a Penicilinasas		50,0000

Año	Familia	Gram Negativos	Gram Positivos
	Rifamicinas		18,3300
	Sulfamidas asociadas con Otros Antiinfecciosos	18,0000	
	Total	8,7233	34,0210
2000	Aminoglucósidos	6,7000	64,8400
	Cefalosporinas de Cuarta Generación	3,4000	
	Cefalosporinas de Primera Generación	14,3300	
	Cefalosporinas de Segunda Generación	4,6700	
	Cefalosporinas de Tercera Generación	3,7750	
	Fluoroquinolonas	15,0000	38,3300
	Glucopéptidos		0,3350
	Lincosamidas		25,2500
	Macrólidos		34,5000
	Monobactamas	1,4000	
	Penicilinas de Amplio Espectro	21,7233	41,4000
	Penicilinas Resistentes a Penicilinasas		46,0000
	Rifamicinas		16,5000
	Total	9,7169	30,8890
2001	Aminoglucósidos	6,6000	34,0000
	Cefalosporinas de Cuarta Generación	2,6000	
	Cefalosporinas de Primera Generación	16,3300	
	Cefalosporinas de Segunda Generación	8,0000	
	Cefalosporinas de Tercera Generación	5,4250	
	Fluoroquinolonas	15,0000	36,7500
	Glucopéptidos		0,2500
	Lincosamidas		30,2500
	Macrólidos		45,0000
	Monobactamas	2,4667	
	Penicilinas de Amplio Espectro	22,9100	42,2000
	Penicilinas Resistentes a Penicilinasas		45,0000
	Rifamicinas		6,2500
	Total	10,1507	28,2150
2002	Aminoglucósidos	3,0000	63,0800
	Cefalosporinas de Cuarta Generación	9,4000	
	Cefalosporinas de Segunda Generación	5,6700	
	Cefalosporinas de Tercera Generación	8,8000	
	Fluoroquinolonas	15,8000	38,2500
	Glucopéptidos		0,5850
	Lincosamidas		22,7500
	Macrólidos		46,2500
	Monobactamas	1,6000	
	Penicilinas de Amplio Espectro	22,9433	42,2000
	Penicilinas Resistentes a Penicilinasas		47,0000
	Rifamicinas		6,0000
	Total	10,5417	30,8900
Total	Aminoglucósidos	5,3500	52,5917
	Cefalosporinas de Cuarta Generación	5,8500	
	Cefalosporinas de Primera Generación	15,2820	
	Cefalosporinas de Segunda Generación	5,9183	
	Cefalosporinas de Tercera Generación	4,7542	
	Fluoroquinolonas	13,6383	43,5550
	Glucopéptidos		0,3758
	Lincosamidas		28,7500
	Macrólidos		41,5833
	Monobactamas	2,6764	
	Penicilinas de Amplio Espectro	22,9569	44,2442
	Penicilinas Resistentes a Penicilinasas		46,8333

Año	Familia	Gram Negativos	Gram Positivos
	Rifamicinas		14,3467
	Sulfamidas asociadas con Otros Antiinfecciosos	16,3000	
	Total	10,1549	31,6900

Según se explicó anteriormente, se utilizó dos técnicas de análisis para determinar el comportamiento estadístico de la Resistencia a los ATB, tanto a Gram Positivos como a Gram Negativos, y para establecer la relación existente entre dicha variable y el consumo de ATB, expresado tanto en DDDs como en unidades y costo.

Se trabajó con el Análisis de Varianza de Friedman para determinar la existencia de diferencias entre los distintos años del período de estudio (1997-2002), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas al nivel de significación $\alpha = 0,05$, ni para el caso de las resistencias a Gram Positivos, ni para el caso de las resistencias a Gram Negativos, tal como se resume en los siguientes cuadros:

***Cuadro* 22. Análisis de Varianza de Friedman para Diferencias en la Resistencia ATB a Gram Negativos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 1997-2002**

Estadísticos Descriptivos					
Año	**N**	**Media**	**Desviación típica**	**Mínimo**	**Máximo**
1997	9	11,0978	15,57143	0,00	51,00
1998	9	8,9556	10,53231	1,80	35,50
1999	9	9,6056	13,64304	0,80	44,33
2000	9	11,7322	16,42028	0,80	53,50
2001	9	12,4422	16,28677	0,60	54,00
2002	9	12,1444	13,36235	0,40	44,50

Rangos		Avar de Friedman	
Año	**Rango Promedio**	**N**	9
1997	3,00	**Chi-cuadrado**	8,430
1998	2,94	**gl**	5
1999	2,50	**Sig. asintótica**	0,134
2000	3,78		
2001	4,39		
2002	4,39		

***Cuadro* 23. Análisis de Varianza de Friedman para Diferencias en la Resistencia ATB a Gram Positivos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, 1997-2002**

Estadísticos Descriptivos					
Año	**N**	**Media**	**Desviación típica**	**Mínimo**	**Máximo**
1997	10	30,7340	17,87902	0,00	47,67
1998	10	35,3910	21,55969	0,00	58,25
1999	10	34,0210	20,96356	0,00	56,88
2000	10	30,8890	20,48453	0,00	64,84
2001	10	28,2150	18,59437	0,00	45,00
2002	10	30,8900	22,02161	0,17	63,08

Rangos		Avar de Friedman	
Año	**Rango Promedio**	**N**	10
1997	3,65	**Chi-cuadrado**	10,593
1998	4,75	**gl**	5
1999	4,10	**Sig. asintótica**	0,060
2000	2,75		
2001	2,50		
2002	3,25		

Los resultados revelan que no existe una tendencia estadística específica en relación con el aumento o la disminución de la Resistencia Antibacteriana en ninguna de las 22 familias de antibióticos analizadas a lo largo del período 1997-2002 en el Hospital Clínic Provincial.

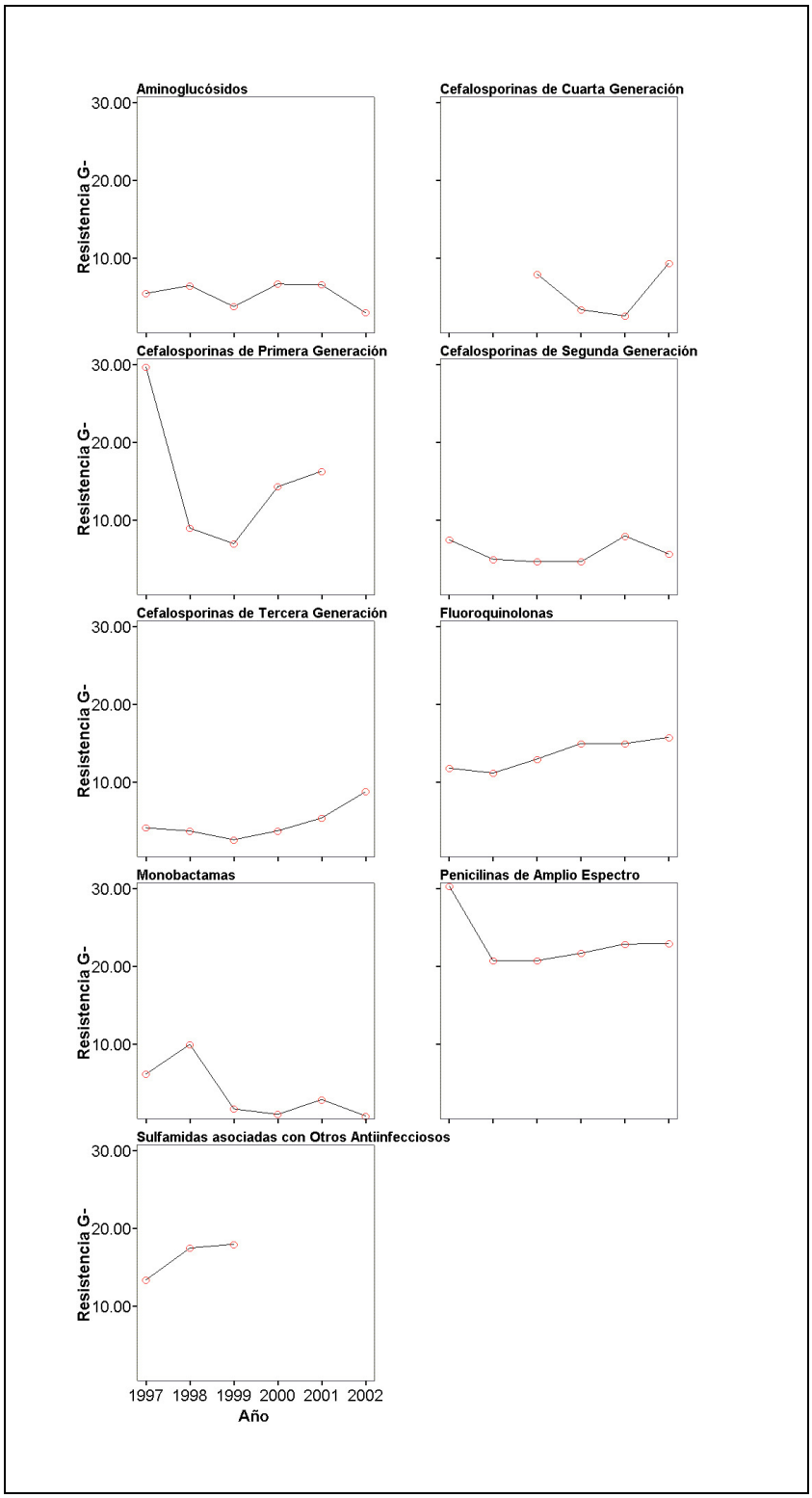


***Gráfico* 25. Resistencia ATB a Gram Negativos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, según Familia ATB, 1997-2002**

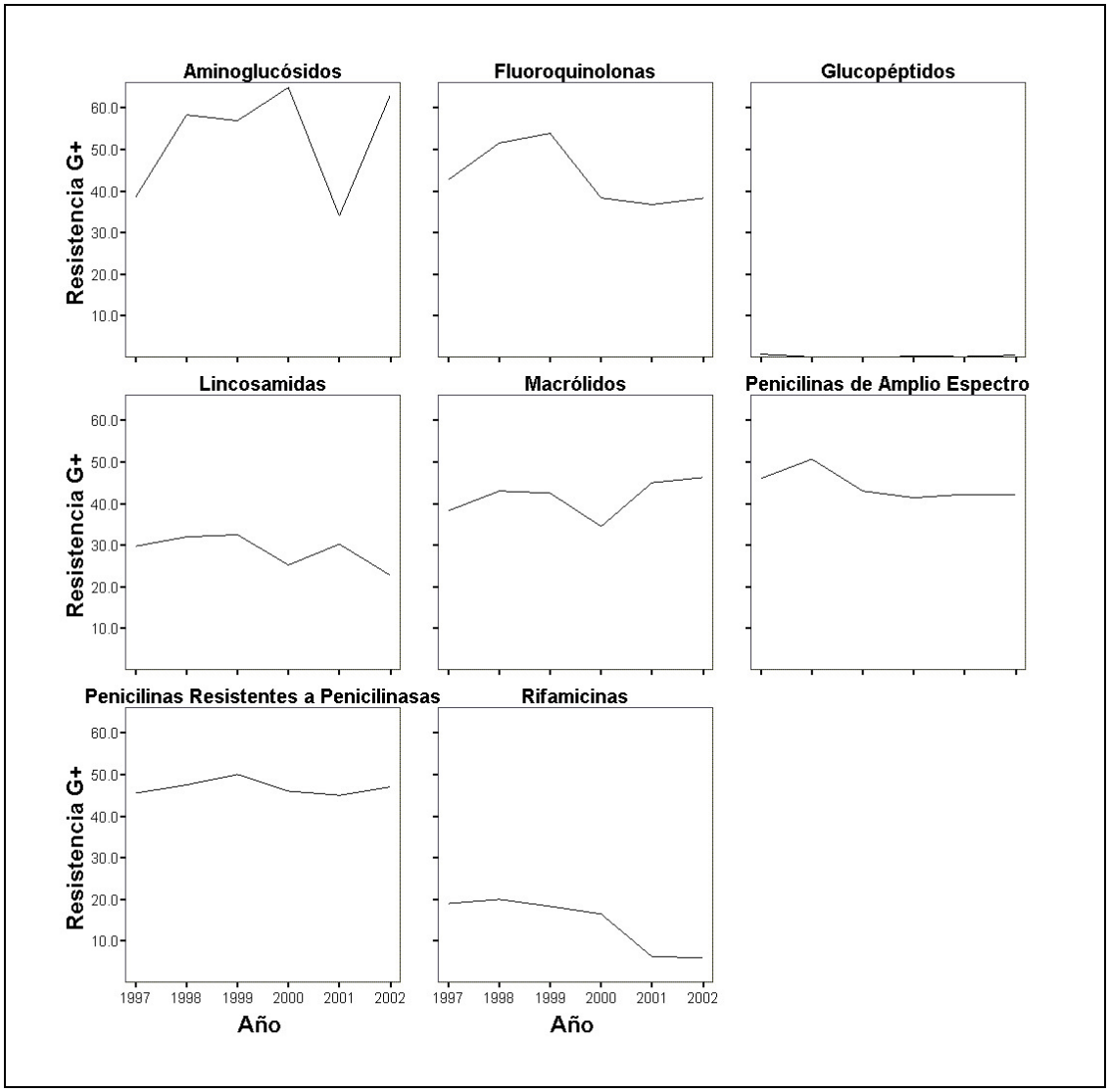


***Gráfico* 26. Resistencia ATB a Gram Negativos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, según Familia ATB, 1997-2002**

Adicionalmente, se efectuó un Análisis de Correlación -en cada de uno de los seis años del período de estudio por separado- mediante el Coeficiente de Correlación por Rangos Ordenados de Spearman, entre las siguientes variables: Resistencia a Gram Negativos, Resistencia a Gram Positivos, Consumo en DDDs, Utilización en Unidades y Utilización en Costo.

Los resultados obtenidos arrojan inexistencia de correlación estadísticamente significativa al nivel $\alpha = 0,05$ en los seis años estudiados, excepto para el consumo en DDDs, las unidades y el costo. Este hallazgo es perfectamente coherente con lo que cabe esperar, dado que a mayor consumo en DDDs es obvio que existe una mayor cantidad de unidades de ATB utilizadas y, por ende, un mayor costo asociado a dicha utilización; y viceversa.

Lo relevante de este análisis es, no obstante, el hecho de que no se presentan correlaciones estadísticamente significativas entre el consumo/utilización de antibióticos, por una parte, y la resistencia antibacteriana observada, por la otra.

Debe señalarse que este resultado no es contradictorio con lo reportado por la literatura especializada discutida en este trabajo, sino que por el contrario es una evidencia que apoya la relación funcional ampliamente conocida entre el consumo de antibióticos y la resistencia antibacteriana.

En efecto, puesto que de acuerdo a lo resultados obtenidos a lo largo de este trabajo cabe concluir que en el Hospital Clínic Provincial no ha habido aumentos ni disminuciones estadísticamente significativas en el consumo de antibióticos, lo que cabe esperar de conformidad con los resultados de los estudios antecedentes en esta materia, es que tampoco se presenten aumentos o disminuciones en la resistencia antibacteriana observada y, justamente, esto es lo que los resultados reportados evidencian. Si hubiese habi-

do una tendencia específica en la data de consumo/utilización observada, entonces habría cabido esperar que se presentase igual tendencia en la data de resistencia antibacteriana. Este hallazgo no hace sino corroborar que, efectivamente, existe una relación de determinación entre el consumo/utilización de antibióticos y la resistencia antibacteriana.

La ausencia de correlación entre ambas variables en el presente estudio denota que en ambas las diferencias que se observa son aleatorias y, por lo tanto, no revelan relación entre sí. En el caso de que dichas diferencias no fuesen aleatorias, sino que siguiesen una tendencia definida, cabe esperar que se presente correlación estadísticamente significativa entre ambas variables (consumo/utlización vs resistencia antibacteriana).

CONCLUSIONES

En el presente estudio se analizó el consumo, estableciendo indicadores para el seguimiento de la utilización de antibióticos (ATB) en el Hospital Clínic de Barcelona, con el objeto de determinar si en esa institución se le está dando un uso adecuado a los antimicrobianos y, en caso necesario, recomendar estrategias para mejorar dicha utilización.

Para ello se llevó a cabo los siguientes estudios complementarios, en forma retrospectiva para el período 1997-2002:

- Estudio comparativo del consumo de ATB mediante las DDDs/100 estancias día de los antibióticos utilizados en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona (HCP), respecto a cincuenta y siete (57) Hospitales Españoles (THE) de diferente categoría y cinco (5) Hospitales Regionales Españoles (HRE). Este estudio se llevó a cabo bajo la *hipótesis descriptiva* de que el consumo de ATB en el Hospital Clínic de Barcelona es mayor, en términos relativos, que en los hospitales regionales y españoles en general, denotando ello una inadecuada utilización de estos medicamentos.

- Estudio descriptivo del consumo en Dosis Diaria Definida (DDD), unidades (cantidad) y PVL (precio venta laboratorio) de los ATB en el Hospital Clínic de Barcelona.

- Estudio de prevalencia de casos tratados con antibióticos en el Hospital Clínic de Barcelona en relación al total de casos tratados durante el período de estudio.

- Estudio correlacional entre el consumo de grupos de antibióticos y las resistencias antimicrobianas a los mismos observadas en el Hospital Clínic de Barcelona. Este estudio se llevó a cabo bajo la *hipótesis explicativa* de que la utilización de antibióticos determina la resistencia antimicrobiana observada retrospectivamente en el Hospital Clínic de Barcelona durante el período 1997-2002.

En relación con el consumo de antibióticos en DDD estancias/día, a pesar de las aparentes diferencias existentes a simple vista entre los tres grupos de hospitales (THE, HRE, HCP), ninguna de ellas puede atribuirse a factores ajenos al azar. Esto significa que el consumo de antibióticos no es ni menor ni mayor en ninguno de los tres grupos de hospitales, en ninguno de los cinco años estudiados. El consumo de antibióticos es estadísticamente igual en todos los grupos de hospitales.

De igual manera, a pesar de las aparentes diferencias existentes a simple vista a lo largo del período de estudio (1997-2001) en cada uno de los grupos de hospitales, que pareciesen indicar un aumento en el consumo a lo largo del tiempo, las mismas no pueden atribuirse a factores ajenos al azar. Esto significa que el consumo de antibióticos ni ha aumentado ni ha disminuido significativamente en ninguno de los tres grupos de hospitales, a lo largo del período de estudio. El consumo de antibióticos se ha mantenido estadísticamente igual a lo largo del período de estudio.

El consumo HCP, aun cuando por encima de la media THE y HRE, probablemente se desvía poco de la misma en términos de desviación típica o estándar. De allí que no puede decirse, con base en los datos manejados en este estudio, que el consumo de antibióticos en el HCP sea significativamente mayor que el consumo de antibióticos en los 53 THE o en los cinco HRE.

Por otro lado, a lo largo del período 1998-2002 no se presentan diferencias estadísticamente significativas ni en la variable Unidades ni en la variable Costo, razón por la cual cabe concluir que el consumo de antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona no refleja ninguna tendencia en particular, ni al aumento ni a la disminución, a lo largo de los cinco años estudiados. Las diferencias que pudiera observarse no pueden científicamente atribuirse a factores ajenos al mero azar. Este resultado es independiente de la familia de antibióticos utilizada.

Aun cuando en algunas familias de antibióticos se observan tendencias pronunciadas al aumento o a la disminución a lo largo del período 1998-2002, no cabe hablar en conjunto de una tendencia definida hacia el aumento o la disminución en el consumo de antibióticos en el HCP a lo largo de dicho período. Las familias donde se produjo un aumento significativo tanto en unidades como en costo fueron las Penicilinas de Amplio Espectro (J01C3A) y los Antifúngicos (J02A1A), estos últimos sólo en costo mas no en unidades (lo cual en todo caso denota un aumento en el precio de estos medicamentos, pero no un incremento del consumo). Por su parte, las Cefalosporinas de Tercera Generación (J01D3C1) experimentaron una disminución significativa del consumo tanto en unidades como en costo.

Aparte de esas discrepancias puntuales, cuyas causas habría que explorar atendiendo a los casos que fueron tratados en cada oportunidad con esos medicamentos, cabe señalar que los resultados obtenidos para el conjunto de todos los antibióticos administrados por el HCP durante el período 1998-2002, son plenamente consistentes con los obtenidos en el caso del consumo de antibióticos medido en DDDs, según los cuales a pesar de las aparentes diferencias existentes a simple vista a lo largo del período de estudio (1997-2001) en cada uno de los grupos de hospitales (THE, HRE, HCP),

que pareciesen indicar un aumento en el consumo a lo largo del tiempo, las mismas no pueden atribuirse a factores ajenos al azar. Esto significa que el consumo de antibióticos ni ha aumentado ni ha disminuido significativamente en ninguno de los tres grupos de hospitales, a lo largo del período de estudio. El consumo de antibióticos se ha mantenido estadísticamente igual a lo largo del período de estudio, lo que en el caso el HCP se ve corroborado aún más al considerar el consumo de antibióticos expresado en unidades y costo.

En relación con la Prevalencia del tratamiento con antibióticos en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, cabe concluir conforme a la data manejada en este estudio que no hay tendencia alguna, ni determinista ni aleatoria, en los 50 meses estudiados.

Los pacientes que reciben tratamiento con ATB varían en función del total de pacientes atendidos, razón por la cual no existe ningún factor determinante del tratamiento del ATB que sea distinto de las meras variaciones en las cantidades de pacientes atendidos. Mientras mayor es la cantidad de pacientes que acuden al Hospital, mayor la cantidad de casos que ameritan tratamiento con ATB, y viceversa.

Así mismo, fácilmente se observa que en relación con la línea media, es decir con el valor promedio de Prevalencia a lo largo del período estudiado, esta variable oscila tanto en una como en otra dirección (aumenta y disminuye) sin seguir un patrón específico. En tal sentido, se aprecia en la gráfica una clara ausencia de tendencia en esta variable.

Todo lo expuesto permite concluir que en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona, a lo largo del período 2000–2004 no se observan diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de tratamiento con antibióticos; resultado este por lo demás consistente con los obtenidos para el consumo

en DDDs y para la utilización de ATB expresada en unidades y en costo.

Finalmente, al correlacionar todas las variables del estudio (consumo en DDDs, consumo en Unidades, consumo en Costo, Prevalencia) y la resistencia a los antimicrobianos, tanto a Gram Positivos como a Gram Negativos, los resultados obtenidos arrojan inexistencia de correlación estadísticamente significativa al nivel $\alpha = 0,05$ en los seis años estudiados, excepto para el consumo en DDDs, las unidades y el costo. Este hallazgo es perfectamente coherente con lo que cabe esperar, dado que a mayor consumo en DDDs es obvio que existe una mayor cantidad de unidades de ATB utilizadas y, por ende, un mayor costo asociado a dicha utilización; y viceversa.

Lo relevante de este análisis es, no obstante, el hecho de que no se presentan correlaciones estadísticamente significativas entre el consumo/utilización de antibióticos, por una parte, y la resistencia antibacteriana observada, por la otra. Debe señalarse que este resultado no es contradictorio con lo reportado por la literatura especializada discutida en este trabajo, sino que por el contrario es una evidencia que apoya la relación funcional ampliamente conocida entre el consumo de antibióticos y la resistencia antibacteriana.

Por lo tanto, de los resultados obtenidos a lo largo del presente estudio, cabe concluir que en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona se le está dando un uso adecuado a los antimicrobianos.

RECOMENDACIONES

LILIA: AQUÍ LE SUGIERO HACER RECOMENDACIONES PARA QUE EL SERVICIO DE FARMACIA DEL HCP LLEVE MEJOR (DE MANERA MAS SISTEMATICA Y ORGANIZADA) EL REGISTRO DE LA DATA DE CONSUMO, UTILIZACION, PREVALENCIA Y RESISTENCIA DE LOS ATB. TAMBIEN DEBE UD. HACER LA RECOMENDACIÓN DE LA PROPUESTA Y REMITIR A ELLA (ANEXO A). SI LO CONSIDERA CONVENIENTE PUEDE OMITIR EL ANEXO B DEL TRABAJO, O ANEXAR ESA DATA A TRAVES DE UN CD.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS Y DOCUMENTALES

1. Cowen DL, Segelman AB. Antibiotics in historical perspective.In: *Antibióticos en medicina* 1999: 9-17.
   Ref ID: 1
   Reprint: In File

2. Fernández Roblas R, Soriano García F. Concepto historia, clasificación y aplicaciones de los antimicrobianos.In: *Antimicrobianos en medicina* eds García Sánchez, López R, Prieto J, 1999.
   Ref ID: 2
   Reprint: In File

3. Williams JD. Antibacterial substances used in the treatment of infections.In: *Topley and Wilsons principles of bacteriology, virology and inmuunity*, 7th Edition, eds Wilson.G., Miles A, Parker MT, 1984: 97-144.
   Ref ID: 3
   Reprint: In File

4. Greenwood D. Historical introduction.In: *Antimicrobial chemotherapy*, 2ª Edition, ed Greenwood.D., 1992: 181-187.
   Ref ID: 4
   Reprint: In File

5. Brunfit W, Hamilton-Miller.J.M.T. The changing face of chemotherapy. *Postgraduate Medical Journal* 1988; 64:552-558.
   Ref ID: 5
   Reprint: In File

6. Waksman S.A and Lechevalier, H. A. The Actinomyces. Animicrob Chemother 3. 1962.
   Ref Type: Magazine Article
   Ref ID: 6
   Reprint: In File

7. Moellering RC. Past, present and future of antimicrobial agents. *Am J Med* 1995; 99:11-18.
   Ref ID: 7
   Reprint: In File

8. Dominguez Gil Hurlé. Farmacoeconomía de los antimicrobianos.In: *ANTIMICROBIANOS EN MEDICINA* 1999.
   Ref ID: 8
   Reprint: In File

9. García de Lomas, .Navarro D, C.Gimeno. Mecanismo de acción de los antibióticos.In: *TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO.* 1977: 1-2.
Ref ID: 10
Reprint: In File

10. García Sánchez JE, R.López, J.Prieto. Antimicrobianos en Medicina. , 1999. ISBN: 84-8124-167-9.In: *Antimicrobianos en medicina.* 1999: 175.
Ref ID: 11
Reprint: In File

11. World Health Organization. Enfermedades emergentes y otras enfermedades transmisibles: resistencia a los antimicrobianos. Informe del director general, A51-9. 10-3-1998. 21.3.
Ref Type: Statute
Ref ID: 12
Reprint: In File

12. Yagüe A. Variablidad de la prescripción de antibióticos. Enferm Infecc Microbiol Clin 20(2), 78-84. 2002.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 14
Reprint: In File

13. Sabín Rolando. Los antibióticos. 1-21. 1-3-2004.
Ref Type: Report
Ref ID: 15
Reprint: In File

14. Guven, G. S and Uzun O. Principles of good use of antibiotics in hospitals. Journal of Hospital Infection 53, 91-96. 2002.
Ref Type: Journal (Full)
Ref ID: 16
Keywords: antibiotic resistance/Rational antibiotic use
Reprint: In File

15. Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases Centers for Disease Control. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) surveillance report, data summary from January 1996 through December. Am J Infect Control 27, 279-284. 1999.
Ref Type: Journal (Full)
Ref ID: 17
Reprint: In File

16. Alós L and Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: algo que te concierne. Medicina Clínica 109, 264-270. 1997.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 19
Reprint: In File

17. World Health Organization. E S S E N T I A L D R U G S

M O NITOR
WORLD HEALTH ORGANIZATION. 28 & 29, 8-9. 2000.
Ref Type: Report
Ref ID: 20
Reprint: In File

18. Alfred s., Gin Zhanel, George G.Zhanel. Antimicrobial resistence: Endgadme for Antibiotics? *Canadian pharmaceutical Journal* 2001.
Ref ID: 21
Reprint: In File

19. Karl Madaras, Kelly PD. Optimizing Antibiotic Use in Hospitals: The Role of Population-Based Antibiotic Surveillance in Limiting Antibiotic Resistance. *Pharmacotherapy* 2004; 23:1627-1633.
Ref ID: 22
Keywords: antibiotic resistance
Reprint: In File

20. Laurie L.Briceland, PharmD. Minimising Emerging Resistance in the UCI. Medscape , 1-6. 2001.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 23
Reprint: In File

21. Polk.R. New definitions of hospital antibiotic of hospital antibiotic use may help understand bacterial resistance. 42. 28-9-2002.
Ref Type: Conference Proceeding
Ref ID: 24
Reprint: In File

22. Bamberger, D. M and Dahl Sl. Impact of Voluntary vs enforced compliance of third-generation cefalosporin use in teaching hospital. Arch Intern Med 152, 554-557. 1992.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 25
Reprint: In File

23. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial OMS de contención de la resistencia a los antimicrobianos. 1-2. 2001.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
Ref ID: 26
Reprint: In File

24. Haley R, Culver DH, White JW *et al*. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121:182-205.
Ref ID: 27
Reprint: In File

25. Rice, L. B., Eckstein, E. C, and Devente, J. Ceftazidime resistance Klebsiella

pneumoniae isolates recovered at the Cleaveland Deparatament of Veterans Affair Medical Center. Clini Infect Dis 23, 118-124. 1996.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 28
Reprint: In File

26. Nataliya V.Volkova, Holly A.Hill, Jonathan R.Edwards, Rachel M.Lawton, Robert P.Gaynes, John E.McGowan, and Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Project Hospitals. Temporal Changes in Prevalence of Antimicrobial Resistance in 23 U.S. Hospitals. Emerging Infectiuos Diseases 8(7), 1-7. 2002.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 29
Reprint: In File

27. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M, and SENTRY Partcipants Group. Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 15(32), 114-132. 2001.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 30
Reprint: In File

28. Low DE, Keller N, Barth A, and Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001(2), 133-145. 2002.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 31
Reprint: In File

29. Fridkin SK and Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Med 20(2), 303-316. 1999.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 32
Reprint: In File

30. Abecia, L. C. and Hermosilla.L. Relación entre el consumo de antibióticos y resistencias bacterianas. 2000.
Ref Type: Personal Communication
Ref ID: 33
Reprint: In File

31. Pereira CAP, Correa L, Pignatari ACC, and Wey SB. Análise do programa de controle do uso de antimicrobianos no Hospital São Paulo-Escola Paulista de Medicina. Rev Ass Med Brasil 379-85, 379-385. 1995.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 34

Reprint: In File

32. Cohem M. Epidemiology of drug resistanse: implications for a post-antimicrobial era. Sciense 257 (1050), 1055. 1992.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 35
Reprint: In File

33. Neu H. The crisis in antibiotics resistance. Science 257, 1064-1073. 1992.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 36
Reprint: In File

34. Kollef, M. H and Fraser, V. Antibiotic resistance in the intensive care unit setting. Ann Intern Med 134, 298-314. 2003.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 37
Reprint: In File

35. Comisión de las comunidades europeas. Comunicación de la comisión relativa a una estrategia contra la resistencia a los antimicrobianos. 20.06.2001.COM(2001)333 final, -333. 2001.
Ref Type: Statute
Ref ID: 38
Reprint: In File

36. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. RESOLUCIÓN DEL CONSEJO de 8 de junio de 1999 sobre la resistencia a los antibióticos Plan de prevención de la amenaza microbiana. (1999/C 195/01). 2004.
Ref Type: Statute
Ref ID: 39
Reprint: In File

37. Shales DM, Gerding DN, and John Jh. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infections Diseases Society Of America Committee on the Prevention of Antimicrobial resistance: Guidelines for the prevention of Antimicrobial resistance in hospitals. Clini Unfect Dis 25, 584-599. 1997.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 40
Reprint: In File

38. Diario oficial de las Comunidades Europeas. Recomendación del Consejo del 15 de noviembre del 2001 sobre la Utilización prudente de los agentes antimicrobianos en la medicina humana. DO195, 1. 1999.
Ref Type: Statute
Ref ID: 41
Reprint: In File

39. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, and Burke JP. Implementing Antibiotic Practice Guidelines through Computer-Assisted Decision Suport: Clinical and

Financial Outcomes. Ann Intern Med. 124(10), 884-890. 15-5-1996. American College Of Physians.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 42
Reprint: In File

40. Colomer Rosas Asunción. Antibióticos y resistencia bacteriana: un problema de todos. 2000.
Ref Type: Personal Communication
Ref ID: 43
Reprint: In File

41. Fridking, S. K and Gaynes, RP. Antimicrobial resistance in Intensive Care Units. Clinics in Chets Medicine. Clinics in Chets Medicine 20(2), 303-316. 1999.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 45
Reprint: In File

42. Hélene Therre. National policies for preventing antimicrobial resistance the situation in 17 European Countries in Late 2000. Eurosurvillance 6(1), 5. 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 46
Reprint: In File

43. Gowan, M. Antimicrobial resistance in hospital bacteria: current patterns, modes of appearance or spread, and economic impact. Rev Med Microbiol 2(161), 169. 1991.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 47
Reprint: In File

44. Scher.K.S, Bremstein, J. M, Arestein, G. L, and Sorensen, C. Reducing the cost of surgical prophilaxis. Am Surg 56, 31-33. 1990.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 48
Reprint: In File

45. Karki.S.D, Holden, J. M. C, and MAriano.E.A. A team approach to reduce antibiotic cost. Ann Pharmacotherapy 24, 202-204. 1990.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 49
Reprint: In File

46. Prados, M V. La prevención de infecciones nosocomiales en la unidades de medicina interna. 7-6-2003.
Ref Type: Personal Communication
Ref ID: 50
Reprint: In File

47. Dias, M. D, Salcedo Leal I., Iraya de Jokin, Calles, L, and Navajas Fernández R. Estimación del coste asociado a la profilaxis quirúrgica en un centro hospitalario del tercer nivel. Rev Salud Pública 69(3-4), 349-355. 1995.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 51
Reprint: In File

48. Rice, L. B. Controlling antibiotic resistence in teh ICU: diferent bacteia, diferent strategies. Cleve Clin J Med 70(9), 793-800. 2001.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 52
Reprint: In File

49. Lang A, De Fina G, Meyer R, Aschbacher R, Zelger P, Paluselli P, and Rizza F. Antimicrobial use and susceptibility rates in isolates from intensive care unit and other nosocomial inpatient and outpatient areas. New Microbiol 24(1), 47-56. 2001.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 53
Reprint: In File

50. H.Hanberger, D.Diekema, A.Fluit, R.Jones, M.Struelens, R.Spencer, and M.Wolff. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. Journal of Hospital Infection 48(3), 161-176. 2001.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 54
Keywords: antibiotic resistance
Reprint: In File

51. Cunha BA. Strategies to control antibiotic resistance. Semin Respir Infect 17(3), 250-258. 2002.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 55
Reprint: In File

52. Solé López., G Rodríguez Palomar., V Grahit Vidosa., and E Juncadella García. Consumo de antibióticos y su posible relación con la resistencia bacteriana en la región sanitaria Costa de Ponent: análisis evolutivo durante los períodos inicial y final de la última década. Atención Primaria 34(03), 128-133. 30-7-2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 57
Reprint: In File

53. McGowan JE, Tenover F. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: impact of new patterns. *Int J Clin Pract* 1998; 95:22.
Ref ID: 58
Reprint: In File

54. Walter S.M, Erlandsson M., Burman L.G. *et al*. Antibiotics prescription prac-

tices, consuptions and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care inits. *Acta Anasthesiol Scand* 2002; 46:1075-1081.
Ref ID: 59
Reprint: In File

55. Álvarez LF, Palomar M, Grau S. Management of Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit. *Drugs* 2001; 6:775.
Ref ID: 60
Reprint: In File

56. Gyssens I.C. Preventing postoperative infections: current treatment recommendations. Drugs 57(2), 175-185. 1999.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 61
Reprint: In File

57. Maraví, E, Reparáz, F, Uriz, J, Lameiro, F. J, Otermin, I, and Lanzeta, I. Comisión de infecciones, higiene hospitalaria y política de antibióticos: funciones actividades, responsabilidade. Anales (2). 19-12-2003.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 62
Reprint: In File

58. Cardozo, A. Política de uso de antibióticos. Cátedra y Clínica de Enfermedades Infecciosas. 1-3-2004.
Ref Type: Personal Communication
Ref ID: 63
Reprint: In File

59. Victoria de la Torre Prados. La prevención de infecciones nosocomiales en las unidades de medicina intensiva. CIMC. 3-5-2004.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
Ref ID: 64
Reprint: In File

60. Ducel G. Guide practique pour la lutte contre lïnfection hospitalarieré. 2001.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
Ref ID: 65
Reprint: In File

61. Benenson, A. S. Control, of communicable diseases manual. 1995. American public Health Association.
Ref Type: Catalog
Ref ID: 66
Reprint: In File

62. Levy, S. B. Antibiotic resistencia: An ecological imbalance. 2004. Antibiotic reistance: Origins, evolution, selection and spread. Ciba Foundation Symposium 207.Jonh Wiley & Sons Ltd.
Ref Type: Conference Proceeding

Ref ID: 67
Reprint: In File

63. Scope.Dr. Definiciones de infecciones nosocomiales. 2003.
Ref Type: Internet Communication
Ref ID: 68
Reprint: In File

64. Vaqué J, Roselló J, Arribas J.L, EPINE Working Group. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Proyecto EPINE 1990-1997. 1998.
Ref ID: 69
Reprint: In File

65. Organización Mundial de la Salud. *Prevención de las infecciones nosocomiales*, Guía práctica. 2ª edición Edition, 2004: 1-67.
Ref ID: 70
Reprint: In File

66. Tikhomirov E. WHO Programme For The Control Of Hospital Infection. Chemotherapy 3, 148-151. 1987.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 71
Reprint: In File

67. Cars O, Mölstad s, and Melander A. Variation in Antibiotic use in the European Union. Lancet 357, 1851-1853. 2001.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 72
Reprint: In File

68. Mayon-White RT, Ducel G, Kereselidze T, and Tikomirov E. An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection. Hosp Infect (11), 43-48. 11-2-1988.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 73
Reprint: In File

69. Emmerson AM, Enstone JE, Griffin M, Kelsey MC, and Smyth ET. The Second National Prevalence Survey of infection in hospitals--overview of the results. J Hosp Infect 32(3), 175-190. 1996.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 74
Reprint: In File

70. A P R Wilson, C Gibbons, B C Reeves, B Hodgson, M Liu, D Plummer, H Krukowski, J Bruce, and J Wilson. Surgical wound infection as a performance indicator: agreement of common definitions of wound infection in 4773 patients. Sur Cli North Am 25, 329. 25-9-2004.
Ref Type: Magazine Article

Ref ID: 75
Reprint: In File

71. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, and Reid CR. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986-June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Infect Control Hosp Epidemiol 14(2), 73-80. 1993.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 76
Reprint: In File

72. Wenzewl RP. Prevention and control of nososcomial infections. 1993. William&wilking.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
Ref ID: 77
Reprint: In File

73. Martome W, Jarvis W, Culver DH, Haley RH. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections.In: *Hospital infections*, Third edition Edition, eds Bennett J V, Bracman PS, 1992: 557-596.
Ref ID: 78
Reprint: In File

74. Garner J, Emori TG, Jarvis W R, Horan TC, Huges JM. Definitions for nosocomial infections . *AM J Infec Control* 2004; 16:128-140.
Ref ID: 79
Reprint: In File

75. Centers For Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986- April 1996. *Amer J Infect Contro* 1996; 24:380-388.
Ref ID: 80
Reprint: In File

76. Vaqué, J, Roselló., Campind M, Passarell, MA, Albiol, E, Sala, R, and Olona, M. Prevalencia de las infecciones de un hospital médico-quirúrgico de tercer nivel (I). Infecciones y factores de riesgo. Med.Clin 89, 355-361. 1987.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 81
Reprint: In File

77. J., Roselló, Campind M., Passarell, Albiol, E., Sala, R, and Olona, M. Oltra. Prevalencia de las infecciones de un hospital médico-quirúrgico de tercer nivel (II). Uso de antibióticos. Med clin 89, 362-365. 1987.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 82
Reprint: In File

78. Grupo de trabajo EPINCAT. Prevalencia de las infecciones nosocomilaes en Catania. (I) Infecciones y factores de riesgo. Med Clín 95, 41-52. 1990.

Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 83
Reprint: In File

79. Grupo de trabajo EPINCAT. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en cataluña. (I). Gérmenes y antimicrobianos. Med clin 95, 161-168. 1990.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 84
Reprint: In File

80. Anónimo. Infección hospitalaria. Informe de un comité de expertos. Med clin 102, 20-24. 1994.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 85
Reprint: In File

81. Bermejo, B, ., García J, and Insaustí, J. Vigilancia y control de las infecciones nosocomiales : EPINE, VICONOS, PREVINE, ENVIN-UCI. Suplemento 2 2. 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 86
Reprint: In File

82. L.Girona Brumos, T.Castelló Verdú, V.Gol Vallés, M.Olona CAbases, J.Roviar Forns, and L GArcía Fernández. Incidencia y coste de las infecciones nosocomiales en una unidad de lesionados medulares. Farmacia Hosp 25(4), 215-223. 2001.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 87
Reprint: In File

83. L.Torroba1, M.Rivero2, I.Otermin3, A.Gil4, A.Iruin5, E.Maraví-Poma, and J.J.García Irure7. Resistencia antimicrobiana y política de antibióticos: MRSA, GISA y VRE
Antimicrobian resistance and antibiotics policy: MRSA, GISA and VRE. Suplemento 1 23. 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 88
Reprint: In File

84. Martínez Sanz, E.Castera, Melchor, R. M, Catalá Pizarro, , F. J. Cobos, García, M P, Sacristán del Lama, and M.Sora Ortega. UTILIZACIÓN DE ANTIINFECCIOSOS EN LOS HOPSITALES ESPAÑOLES: EVOLUCIÓN 1997-1999. Farmacia Hospitalaria 25(1), 3-12. 2001.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 89
Reprint: In File

85. Arnau JM. Estudios de utilización de medicamentos En: Farmacoepidemiología. 191-204. 1995.

Ref Type: Serial (Book,Monograph)
Ref ID: 91
Reprint: In File

86. García R. Introducción a la metodología de los estudios de utilización de medicamentos. En: Farmacoepidemiología. 205-221. 200.
Ref Type: Personal Communication
Ref ID: 92
Reprint: In File

87. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. eds JR Laporte, G Tognoni, 1993: 1-15.
Ref ID: 93
Reprint: In File

88. Arnau JM, Vallano A, Artigas R, Vallés JA, Agustí E, and Agustí E. Estudios de utilización de medicamentos. Aten Primaria 8, 78-82. 1991.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 94
Reprint: In File

89. Altamiras, J, ., Bautista J, and Puigventós, F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. 2004.
Ref Type: Internet Communication
Ref ID: 95
Reprint: In File

90. Vallano A. Estudios de utilización de medicamentos. Fundación Instituto Catalán de Farmacología . 12-4-2003.
Ref Type: Electronic Citation
Ref ID: 96
Reprint: In File

91. Pastor, E., García, J. M, and Bouza, A. M. Análisis comparativo de indicadores en los estudios de utilización de medicamentos. MEDIFARM 13, 7-12. 2002.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 97
Reprint: In File

92. Iñesta, G. Estudios de utilización de medicamentos en España y análisis de la situación farmacoterapéutica. INSALUD , 17-48. 1989.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 98
Reprint: In File

93. Arnau JM. Estudios de utilización de medicamentos y política de formularios hospitalarios y extrahospitalarios. Rev Farmacol Exp 91-94. (2), 91-94. 1985.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 99

Reprint: In File

94. Anónimo. Estudios de utilización de medicamentos. 1988.
Ref Type: Personal Communication
Ref ID: 100
Reprint: In File

95. Arnau JM. Selección y estudios de utilización de medicamentos en atención primaria. Rev Farmacol Exp 7(2), 23-25. 1990.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 101
Reprint: In File

96. Arnau JM, Vallano A, Artigas R, Vallés JA, Agustí E, and Colomé E. La investigación sobre la utilización de medicamentos en atención primaria en revistas nacionales. Aten Primaria 8, 932-936. 1991.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 102
Reprint: In File

97. Altimiras J, Arnau JM, and Bonfill X. Estudios de utilización de medicamentos en el hospital. 28-3-1992. I Reunión DURG España,. IV Jornadas sobre utilización de medicamentos en la Atención Primaria de Salud.
Ref Type: Hearing
Ref ID: 103
Reprint: In File

98. Pla, P and Garriga, B. Evaluación de la utilización de antibióticos mediante estudios de prevalencia. Farmacia Hospitalaria 19(5), 278-282. 1995.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 104
Reprint: In File

99. Capellà D, Laporte JR. *Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos*, 2ª Edition, 1993: 67-87.
Ref ID: 105
Reprint: In File

100. Gross F. Drug utilization Drug utilization. Theory and practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; □□:287-394.
Ref ID: 106
Reprint: In File

101. Buston UE, Naranjo CA, Dailvie RI, Erill S, and Dusavich P. Métodos de farmacología clínica. Organización Panamericana de la Salud, 351-365. 1992.
Ref Type: Report
Ref ID: 107
Reprint: In File

102. Alós, J. I and ., Cenicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana

a los antibióticos."algo te concierne". Med clin 109, 264-270. 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 108
Reprint: In File

103. Seppala H, Klaukka TJ, Muotiala A *et al*. The effect of changes in the consuptions of macrolide antibiotics on erithomycin resistance in group A streeptococci in Finland. *N Engl J Med.;* 2004; 337:441-446.
Ref ID: 109
Reprint: In File

104. Dukes MNG. Drug utilization studies: Methods and uses. 45. 1993. WHO Regional Publications. European Series.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
Ref ID: 110
Reprint: In File

105. Spooner CH, Pickard AS, and Menon D. Edmonto Quality Assessment Tool for Drug Utilization Reviews. EQUATDUR-2: the development of a scale to assess the methodological quality of a drug utilization review. Med Care 38(9), 948-958. 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 111
Reprint: In File

106. Bergman U, Popa C, B, Tomson Y., Wettermark B., Einarson TR, Aberg H, and Sjoqvist F. Drug utilization 90%--a simple method for assessing the quality of drug prescribing. Eur J Clin Pharmacol 1998 Apr;
54(2):113-8.(2), 113-118. 1998.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 112
Reprint: In File

107. Nordic Statistics on Medicines. Nordic drug index with classification and definided daily doses. *Part II. NLN publication Nº 9.* 2004.
Ref Type: Statute
Ref ID: 113
Reprint: In File

108. María Verónica Saladrigas*. El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. TRIBUNA . 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 114
Reprint: In File

109. Bränd Persson K and Strøm H. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)classification and its use in the Nordic countries . (document WHO/GPE/CAS/C/02.49).Meeting of Heads of WHO Collaborating Centres for the Classification of Diseases.Brisbane . 2002.

Ref Type: Report
Ref ID: 115
Reprint: In File

110. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. consulta:1.3.2004. 200.
Ref Type: Statute
Ref ID: 116
Reprint: In File

111. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1348/2003,de 31 de octubre,por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. BOE 264: 38970,2003. 2004.
Ref Type: Statute
Ref ID: 117
Reprint: In File

112. A.Dahlin, A.Eriksson, T.Kjartansdóttir, A.Markestad, and K.Odensvik. Guidelines on ATCvet classification. NLN Publication No. 50. 1999.
Ref Type: Statute
Ref ID: 118
Reprint: In File

113. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 2002.
Ref Type: Statute
Ref ID: 119
Reprint: In File

114. Grimson, A. Drug utilization research. Pharm Int 1(2), 245-247. 1980.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 120
Reprint: In File

115. Simo, RM, Estabean, M. C, and Rodriguez, M. Propuesta de una normalización opara el análisis de la utilización de medicamentos, a partir de dosis diarias definidas. XXX Congress de la AEFH, Tomo I. 1986.
Ref Type: Hearing
Ref ID: 121
Reprint: In File

116. Wad O. La conception des études de la consommationpharmaceutique.In Etudes sur la consommation phar-maceutique . Bergman U, Wahba A Grimsson A and Westerholm B eds OMS 1981. Publications régionales. 8, 3-16. 1981. OMS. Série Européenne.
Ref Type: Report
Ref ID: 122
Reprint: In File

117. Hekster YA, Vree TB, Goris RJ, Boerema JB. The defined daily dose per 100 bed-days as a unit of comparison and a parameter for studying antimicrobial drug use in a university hospital. A retrospective study of the effects of guidelines and audit on antimicrobial drug use. *J Clin Hosp Pharm* 1982; 7:251-260.
Ref ID: 123
Reprint: In File

118. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. About the ATC/DDD system. OMS , 1-6. 19-6-2003.
Ref Type: Electronic Citation
Ref ID: 124
Reprint: In File

119. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Use and misue. WHO . 19-6-2003.
Ref Type: Electronic Citation
Ref ID: 125
Reprint: In File

120. Fernández, M, Guerrero, M., Cobos F.J, Santos, B., Bautista, P, Del prado, J. R, and Bartolomé, M. Utilización de antiinfecciosos en los hospitales del servicio andaluz de salud (SAS) en 1994. Farm Hospi 20 (6), 365-373. 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 126
Reprint: In File

121. Cobos García F.J.M, Cameán Fernández M., Santos Raamos B., Bautista Paloma F.J, Tarín Remohí M.J., Muñoz Muñoz N, and Blanquero Bravo R. Utilización de antimicrobianos en los hospitales públicos de andalucía:1995-1996. Farm Hospi 21(5), 272-278. 1997.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 127
Reprint: In File

122. Bengoa Lázaro, Madurga Snaz, and De Abajo F. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. Med clin 118(15), 561-568. 31-1-2002.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 128
Reprint: In File

123. H martÍnez Sanz, E.Castera Melchor, , R. M Catalá Pizarro, F.J Cobos García, Mª.p.Sacristán de Lama, and M.Sora Ortega. Utilización de antiinfecciosos en los hospitales españoles: evolución 1997-1999. Farm Hospi 25(1), 3-12. 2001.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 129
Reprint: In File

124. Organización Panamericana de la Salud. Tendencias en la utilización de

antimicrobianos en un Hospital Universitario. Rev Salud Pública 36(5), 1-7. 2002.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 130
Reprint: In File

125. McManus P, Hammond ML, Whicker SD, Primrose JG, Mant A, and Fairall SR. Antibiotic use in the Australian community, 1990-1995. Med J Aust 1997(6), 124-127. 4-8-1997.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 131
Reprint: In File

126. Vlahovic, M, Morovic, G, Palcevski. Antibiotic utilization at teh university hospital after introducing an antibiotic policy. European. *Journal Clinic Pharmacology*. 2000; 56 :97-101.
Ref ID: 132
Reprint: In File

127. Paradela Díaz Manuel, Mantis Días Rafael, Días Bravo Luis, and Requena Marhuenda Elisa. Estudios de utilización de medicamentos:revisión. Phar, Care Espa 2, 3-7. 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 133
Reprint: In File

128. Valsecia M, Aguirre, J, Roitter C., Malgor L, and Comba A. Estudio multicéntrico de utilización de antibióticos en hospitales de la Región Nordeste y Central de Argentina. 2004.
Ref Type: Personal Communication
Ref ID: 134
Reprint: In File

129. Nancy Yodú Ferral, Caridad Peña Fleites, Olga María Menéndez Sánchez, and Oscar Yodú. Estudio sobre la utilización de antimicrobianos en pacientes hospitalizados*ancy Yodú Ferral*. Rev Cubana Hig Epidemiol 38(2), 117-121. 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 135
Reprint: In File

130. Guatavo Guiagetto, Claudia älvaez, Patricia Bruno, Esteban da Silva, Hilda Gustavo Tamasiunas, and Técnico A. Uso de antibióticos en servicios de internación pediátrica. Rev Med Uruguay 17, 55-61. 2001.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 136
Reprint: In File

131. Raveh D, Levy Y, Schlesinger Y, Greenberg A, Rudensky B, Yinnon AM. Longitudinal surveillance of antibiotics use in the hospital. *QJM* 2001; 94:141-

152.
Ref ID: 137
Reprint: In File

132. Scott K, Christine D, Jonathan R, Erika R, Jonh E McGoman, Lennon K, Robert p, and Fred C. Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobail Resistance in Inited States Hospitals: Project ICARE Phase 2. Clinical Infectious Diseases 29, 245-252. 1999.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 138
Reprint: In File

133. Axnick Karen J.A. *Infection Control an Integrated Approach.* St. Louis Toronto: Mosby Company, 1984: 1-8.
Ref ID: 139
Reprint: In File

134. Comisión de las comunidades europeas. Sistema antimicrobiano europeo de la vigilancia de la resistencia (EARSS) en Irlanda. 2004.
Ref Type: Internet Communication
Ref ID: 140
Reprint: In File

135. Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases Centers for Disease Control. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) surveillance report, data summary from January 1996 through December 1997. (1999). Am J Infect Control 27, 279-284. 1999.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 142
Reprint: In File

136. World Health Organization. Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries. SS02,SS03,SS04,SS05, 1-13. 2001.
Ref Type: Report
Ref ID: 143
Reprint: In File

137. Scott K.Frodking, Holly A.Hill, Nataliya V.Volkova, Jonathan R.Edwars, Rachel M.Lawton, Robert P.Gaynes, Mcgowan, J. R, and Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Proyect Hospitals. Temporal Changes in Prevalence of Antimicrobial Resistance in 23 U.S Hospitals. Past Issue 8(7), 1-7. 2002.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 144
Reprint: In File

138. Feucht CL, Rice LB. An Interventional Program to Improve Antibiotic Use. *Ann Pharmacother* 2003; 37:646-651.
Ref ID: 146
Reprint: In File

Abstract: BACKGROUND: Large volume and often inappropriate use of specific antimicrobial agents increase selective pressure for emergence of resistant bacteria and place strain on the pharmacy budget. OBJECTIVE: To initiate a multidisciplinary program designed to align intravenous vancomycin and fluoroquinolone prescribing practices with guidelines for appropriate use of these agents. METHODS: A multidisciplinary, prospective interventional program was implemented to encourage early discontinuation of inappropriate vancomycin and fluoroquinolone therapy and decrease inappropriate duplicative gram-negative coverage using fluoroquinolones. A computerized review was performed for patients receiving intravenous vancomycin and fluoroquinolones for 1998 in a Veterans Affairs Medical Center. In June 1999, guidelines were disseminated and an interventional program was initiated, with a monthly conference for medical residents regarding antimicrobial resistance and local hospital practices. Concurrently, a prospective review of new orders was assessed by the clinical pharmacist and interventions performed when inappropriate use occurred. RESULTS: The interventional program was successful in reducing unnecessary duplicative gram-negative coverage with intravenous fluoroquinolones by 26% ($p < 0.001$) from 1998 to 2001. Overall, a 43% reduction in the number of courses of intravenous fluoroquinolones was seen during these 4 years. Courses lasting >5 days were reduced by 22% ($p < 0.001$). Vancomycin prescriptions deemed inappropriate that were administered >5 days were reduced by 16% ($p < 0.001$) during the same time period. The interventions performed by the clinical pharmacist were deemed successful, with a 76% acceptance rate by providers. CONCLUSIONS: Education of physicians through monthly conferences and personal interventions resulted in an increase in appropriate empiric antibiotic use, a decrease in the duration of inappropriate use, and a decrease in duplicate gram-negative coverage

139. Gomez J, Conde Cavero SJ, Hernandez Cardona JL, Nunez ML, Ruiz Gomez J, Canteras M, and Valdes M. The influence of the opinion of an infectious disease consultant on the appropriateness of antibiotic treatment in a general hospital. J Antimicrob Chemother. 38(309), 314. 1996.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 148
Reprint: In File

140. A.AduPhD JM, SimpsonPhD CL, ArmourPhD. Attitudes of pharmacists and physicians to antibiotic policies in hospitals. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 1999; 24 Issue:181.
Ref ID: 149
Reprint: In File

141. Murray MD, Kohler RB, McCarthy MC, Main JW. Attitudes of house physicians concerning various antibiotic-use control programs. *Am J Hosp Pharm.* 1988; 45:584-588.
Ref ID: 150
Reprint: In File

142. Belongia EA, Schwartz B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics

by doctors and patients. *BMJ* 1998; 317:668-671.
Ref ID: 151
Reprint: In File

143. Senn L, Burnand B, Francioli P, Zanetti G. Improving appropriateness of antibiotic therapy: randomized trial of an intervention to foster reassessment of prescription after 3 days. *J.Antimicrob.Chemother.* 2004; 53:1062-1067.
Ref ID: 152
Reprint: In File
Abstract: Objectives: Reassessment of ongoing antibiotic therapy is an important step towards appropriate use of antibiotics. This study was conducted to evaluate the impact of a short questionnaire designed to encourage reassessment of intravenous antibiotic therapy after 3 days. Patients and methods: Patients hospitalized on the surgical and medical wards of a university hospital and treated with an intravenous antibiotic for 3-4 days were randomly allocated to either an intervention or control group. The intervention consisted of mailing to the physician in charge of the patient a three-item questionnaire referring to possible adaptation of the antibiotic therapy. The primary outcome was the time elapsed from randomization until a first modification of the initial intravenous antibiotic therapy. It was compared within both groups using Cox proportional-hazard modelling. Results: One hundred and twenty-six eligible patients were randomized in the intervention group and 125 in the control group. Time to modification of intravenous antibiotic therapy was 14% shorter in the intervention group (adjusted hazard ratio for modification 1.28, 95% CI 0.99-1.67, P = 0.06). It was significantly shorter in the intervention group compared with a similar group of 151 patients observed during a 2 month period preceding the study (adjusted hazard ratio 1.17, 95% CI 1.03-1.32, P = 0.02). Conclusion: The results suggest that a short questionnaire, easily adaptable to automatization, has the potential to foster reassessment of antibiotic therapy

144. Giamarellou H and Antoniadou A. The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital. 86. 1997;207:76-86.(207), -76. 2004. Ciba Found Symp.
Ref Type: Conference Proceeding
Ref ID: 153
Keywords: antibiotic resistance
Reprint: In File

145. Quale J, Landman D, Atwood E *et al*. Experience with a hospital-wide outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control* 1996; 1996:372-379.
Ref ID: 154
Reprint: In File

146. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP *et al*. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275:234-240.
Ref ID: 155

Reprint: In File

147. Bassetti M, Di Biagio A, Rebesco B, Amalfitano ME, Topal J, Bassetti D. The effect of formulary restriction in the use of antibiotics in an Italian hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57:529-534.
Ref ID: 159
Reprint: In File

148. Hekster YA, Vree TB, Goris RJ, Boerema JB. The defined daily dose per 100 bed-days as a unit of comparison and a parameter for studying antimicrobial drug use in a university hospital. A retrospective study of the effects of guidelines and audit on antimicrobial drug use. *J Clin Hosp Pharm.* 1982; 7:251-260.
Ref ID: 160
Reprint: In File

149. Popova M, Popova P, Guencheva G. Consumption of anti-infective drugs in Bulgaria for the period from 1979 to 1994. *Pharm World Sci* 1997; 19:93-100.
Ref ID: 161
Reprint: In File

150. Juul KV. Utilization of antibiotics in Denmark 1994-1995. A population-based study. Ugeskr Laeger 158(51), 7407-7410. 16-12-1996.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 162
Reprint: In File
Abstract: PMID: 9012059

151. Tom Bergan. Antibiotic usage in Nordic countries. International Journal of Antimicrobial Agents 18(3), 279-282. 2001.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 163
Reprint: In File

152. Friis. Antibiotic consumption in defined daily dosage (DDD) advantages and disadvantages. Ugeskr Laeger 158(51), 7407-7410. 1996.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 164
Reprint: In File

153. Friis H, Bro F, Mabeck CE, and Vejlsgaard R. An information campaign--an important measure in controlling the use of antibiotics. J Antimicrob Chemother 24(6), 993-999. 1989.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 165
Reprint: In File

154. Resi D, Castelvetri C, Vaccheri A, and Montanaro N. The therapeutic course as a measure complementary to defined daily doses when studying exposure to antibacterial agents. Eur J Clin Pharmacol 57(2), 177-180. 2001.

Ref Type: Abstract
Ref ID: 166
Reprint: In File

155. Bavestrello L, Cabello A, and Casanova D. Impact of regulatory measures in the trends of community consumption of antibiotics in Chile. Rev Med Chil 130(11), 1265-1272. 2002.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 167
Reprint: In File
Abstract: PMID: 12587509

156. Raz R, Farbstein Y, Hassin D, Kitzes R, Miron D, Nadler A, and Shimoni Z. The use of systemic antibiotics in seven community hospitals in Northern Israel. J Infect 37(3), 224-228. 1998.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 168
Reprint: In File

157. Rasamoelisoa JM, Tovone XG, Andriamady C, and Rakotoarimanana DR. Evaluation of the use of antibiotics in the hospital pediatric milieu. Arch Inst Pasteur Madagascar 65(1-2), 124-126. 1999.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 169
Reprint: In File

158. Kiivet RA, Dahl ML, Llerena A, Maimets M, Wettermark B, and Berecz R. Antibiotic use in 3 European university hospitals. Scand J Infect Dis 30(3), 277-280. 1998.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 170
Reprint: In File
Abstract: PMID: 9790137

159. Petersen IS, Hesselbjerg L, Jorgensen L, Renstrup J, Barnung S, Schierbeck J, and Jepsen OB. High antibiotic consumption in Danish intensive care units? APMIS 107(11), 989-996. 1999.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 171
Reprint: In File

160. Atanasova I and Terziivanov D. Investigation on antibiotics in a hospital for a one-year period. Int J Clin Pharmacol Ther 33(1), 32-33. 1995.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 172
Reprint: In File
Abstract: PMID: 7711989

161. von Gunten V, , Amos V, Sidler AL, Beney J, Troillet N, and Reymond JP. Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from paren-

teral to oral antibiotics: a pilot study. Pharm World Sci 25(2), 52-55. 2003.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 173
Reprint: In File

162. S.L.A.M.Bronzwaer, U, .Buchholz, J. L., and KoolInstituto Nacional de Sanidad y Medio Ambiente. Vigilancia internacional de las resistencias a los agentes antimicrobianos en Europa: ahora también es necesario controlar el uso de antibióticos. Eurosurveillance Monthly archives 6(1). 2001.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 174
Reprint: In File

163. Cantón, R and Valdezate, S. Antimicrobianos en medicina . 41-46. 1999. Resistencias a los antimicrobianos. García, J E, López, R, and Prieto, J.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
Ref ID: 176
Reprint: In File

164. ASHP Reports. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxys in Surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:1839-1888.
Ref ID: 177
Reprint: In File

165. Pérez Gorricho B and Baquero F. Estrategias de uso y consumo de antimicrobianos. Med clin 86(547), 549. 1986.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 178
Reprint: In File

166. J Kollef, M. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? Crit care Med 29, 135-142. 2001.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 179
Reprint: In File

167. McGowan, J. E. Antibiotic resistance in hospital Bacteria: Current patterns, modes for appearance or spread. and economic impact. Rev Med Microbial 114, 107-112. 1991.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 180
Reprint: In File

168. Sanders, E. J and Sanders, C. Cycling of antibiotics: An approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital (notes and comments). Clin Microbiol Infect 4, 223-225. 1997.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 181
Reprint: In File

169. John, J. F. Antibiotic cycling: Is it ready for prime time. Infec Control Hosp Epidemiol 21, 9-11. 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 182
Reprint: In File

170. M Sandiumenge, A and Rello, J. Rotación cíclica de antibióticos: ¿es oro lo que reluce?. Emferm Infecc Microbiol Clin 21(2), 93-100. 2003.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 183
Reprint: In File

171. Gerding DN, , Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, and Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. Antimicrob Agents Chemother.1991;35:1284-90 35, 1284-1290. 1991.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 184
Reprint: In File

172. Kollef MH, VJ, Sharpless L, Pasque C, MD, Fraser VJ. Scheduled rotation of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia due to antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1040-1048.
Ref ID: 185
Reprint: In File

173. Mediavilla AFGLJM. *Farmacología de las enfermedades infecciosas : principios generales, selección y asociaciones de antibióticos* , 3ª Edition, 1997: 1061-1083.
Ref ID: 186
Reprint: In File

174. Moellering R C. *Principles of antiinfective therapy*, 4th Edition, New York: Churchill Livinstone: 1995: 199-212.
Ref ID: 187
Reprint: In File

175. Sábada B, Azanaza JR. *Farmacocinética en situaciones especiales (geriatría, recién nacido y niños, embarazo y puerperio)* 1999: 121-131.
Ref ID: 188
Reprint: In File

176. Jasovich, Abel. El control de los antibióticos: ¿hasta donde duela? Rev Chil Infect 20(1), 63-69. 2003.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 189
Reprint: In File

177. Cairns C. Implementation of sequential therapy programmes a pharmacist's

view. J Infect 37(1), 55-59. 1998.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 190
Reprint: In File

178. Martínez, M. Estrategia de conversión de la vía intravenosa a la vía oral. Terapia secuencial con medicamentos. 2002. Mayo.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
Ref ID: 191
Reprint: In File

179. Kirking DM, Svinte MK, Berardi RR , or-nishLA, and Ryan ML. Evaluation of direct pharmacist intervention on conversion from parenteral to oral histamine H2-receptor antagonist therapy. DICP. AnnPharmacother 25, 80-88. 1991.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 192
Reprint: In File

180. Vallejo C, , Caballero MD, , García-Sanz R, Teich JM, , Petronzio AM, Gerner JR, Seger DL, Shek C, and Fanikos J. An information system to promote intravenous to oral medication conversion. Symp 1999(415), 419. 1999.
Ref Type: Conference Proceeding
Ref ID: 193
Reprint: In File

181. Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. Am J Med 99(6B), 145-149. 1995.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 194
Reprint: In File

182. Uchiyama N, Aoshima M, Satoh T, and Chonabayashi N. The efficacy of switch therapy in community-acquired pneumonia in Japan. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 41(4), 261-267. 2003.
Ref Type: Abstract
Ref ID: 195
Reprint: In File

183. World Health Organization. 2001.
Ref Type: Internet Communication
Ref ID: 196
Reprint: In File

184. Larsen, A. Baurer M. Thomas A. Graybill R. Amphotericin B and Fluconazole, a potent combination therapy for Cryptococcal Meniguitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48(3), 985-991. 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 197
Reprint: In File

185. Ko WC, Lee HC, Chiang SR *et al*. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant Acinetobacter baumannii strain. *J.Antimicrob.Chemother.* 2004; 53:393-395.
Ref ID: 199
Reprint: In File

186. Saeb Nazmi El Sukhon and Zineb Faiza Boukhatem. Activity of combinations of ceftazidime, imipenem and pefloxacin against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. International Journal of Antimicrobial Agents 22(6), 613-617. 2003.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 200
Reprint: In File

187. Drew, Richard H, Dodds Ashley, Benjamin, Duane , Palmer, Scott M, and Perfect, John R. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. Transplantation. 77(2), 232-237. 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 202
Reprint: In File

188. Jimmy Yoon, Carl Urban, Christian Terzian, Noriel Mariano, and James J.Rahal. In Vitro Double and Triple Synergistic Activities of Polymyxin B, Imipenem, and Rifampin against Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 48(3), 753-757. 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 203
Reprint: In File

189. Organización Panamericana de la Salud. Control de la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales: control de las infecciones y uso de antibióticos. Revista Panamericana de Salud Pública 9(4). 2001.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 204
Reprint: In File

190. Gangji D, Jacobs F, de Jonckheer J *et al*. Randomized study of intravenous versus sequential intravenous/oral regimen of ciprofloxacin in the treatment of gram-negative septicemia. *Am J Med.1989 Nov 30;87(5A):206S-208S* 1989; 87:206-208.
Ref ID: 205
Reprint: In File

191. Fatma Sevinç, Jan M.Prins, Richard P.Koopmans *et al*. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J.Antimicrob.Chemother* 1999; 43:606.
Ref ID: 207
Reprint: In File

192. McGowan JE Jr, Hill HA, Volkova NV *et al*. Does antimicrobial resistance cluster in individual hospitals? *J Infect Dis* 2002; 186:1365.
Ref ID: 208
Reprint: In File

193. McGowan JE Jr and Tenover FC. Confronting bacterial resistance in healthcare settings – a crucial role for the microbiologist. Nature Reviews Microbiology 2(251), 258. 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 209
Reprint: In File

194. McGowan JE Jr. Minimizing antibiotic resistance – the key role of the infectious diseases physician. Clin Infect Dis 38, 939-941. 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 210
Keywords: antibiotic resistance
Reprint: In File

195. Torroba L, Rivero M, Oternim I, Gil A, Iruin I, Maraví Poma E, and García Irure, J. J. Resistencia antimicrobiana y política de antibióticos: MRSA, GISA y VRE . 2. 2004.
Ref Type: Report
Ref ID: 211
Reprint: In File

196. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, Ditore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1020-1025.
Ref ID: 212
Reprint: In File

197. ASHP Reports. American Society of Health-System Pharmacists.ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 56 :1839-1888.
Ref ID: 213
Reprint: In File

198. Grupo EUM de la SEFH (coordinador: J.Altimiras). Estimación de la dosis diaria prescrita de antiinfecciosos en hospitales españoles. Farm Hosp 18(15), 21. 1994.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 214
Reprint: In File

199. Macintyre CR, Sindhusake D, Rubin G. Estrategias para reducir los costes farmacéuticos de los hospitales (Modelling strategies for reducing pharmaceutical costs in hospitals). *International Journal for Quality in Health Care* 2001; 13:63-69.
Ref ID: 215

Reprint: In File

200. Robert C., Owens Jr, PD, 1 | Gilles L.Fraser PDF2PSMD3. Antimicrobial Stewardship Programs as a Means to Optimize Antimicrobial Use. *Official Journal of the American College of Clinical Pharmacy* 2004; 24:896-908.
Ref ID: 216
Reprint: In File

201. M.ª Jesús Gómez González, Mercedes González Moreno, Eva M.ª Ibáñez Valcárcel, Elvira Lorenzo Moratalla, Purificación Mansilla Graells, M.ª José Martínez Tomás, and M.ª Gracia Ruiz Palomo. EVOLUCIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS RESTRINGIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE ALBACETE DURANTE LOS AÑOS 1989,1990, 1991. 2004.
Ref Type: Personal Communication
Ref ID: 217
Reprint: In File

202. Claudia Peña, Oscar Leonardo Ortiz, Erick Picón Silva, Helder Rodríguez, and Pedro Alberto Sierra Rodríguez. Diagnostico y manejo de la neumonia nosocomial en pediatría. Un reto para el clínico. Sociedad colombiana de pediatría 35(2). 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 218
Reprint: In File

203. Mandell LA, Bergeron MG, and Gribble MJ. Sequential antibiotic therapy: effective cost management and patient care. Can J Infect Dis 6, 306-315. 1995.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 219
Reprint: In File

204. Hamilton-Miller JM. Switch therapy: the theory and practice of early change from parenteral to non-parenteral antibiotic administration. Clin Microbiol Infect 2(1), 12-19. 1996.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 220
Reprint: In File

205. Ahkee S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, and Ramirez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. Pharmacotherapy 17(3), 569-575. 1997.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 221
Reprint: In File

206. Barlow GD and Nathwani D. Sequential antibiotic therapy. Curr Opin Infect Dis 13(6), 559-607. 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 222

Reprint: In File

207. Burke A, Cunha MD. Oral or intravenous-to-oral antibiotic switch therapy for treating patients with community-acquired pneumonia. *The American Journal of Medicine* 2001; 111:412-413.
Ref ID: 223
Reprint: In File

208. Finch R, Schurmann D, Collins O *et al*. Randomized Controlled Trial of Sequential Intravenous (i.v.) and Oral Moxifloxacin Compared with Sequential i.v. and Oral Co-Amoxiclav with or without Clarithromycin in Patients with Community-Acquired Pneumonia Requiring Initial Parenteral Treatment. *Antimicrob.Agents Chemother* 2002; 46:1746-1754.
Ref ID: 224
Reprint: In File

209. Ebbing Lautenbach, Lori A.LaRosa, Ann Marie Marr, Irving Nachamkin, Warren B.Bilker, and Neil O.Fishman. Changes in the Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Response to Antimicrobial Formulary Interventions: Impact of Progressive Restrictions on Use of Vancomycin and Third-Generation Cephalosporins . *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:440-446.
Ref ID: 225
Reprint: In File

210. Monnet DL, , Sorensen TL, and , Jepsen OB. Implementation of a practical antibiotic policy in the Czech Republic. Infect Control Hosp Epidemiol 21(1), 7-8. 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 226
Reprint: In File

211. Hess DA, Mahoney CD, Johnson PN, Corrao WM, Fisher AE. Integration of clinical and administrative strategies to reduce expenditures for antimicrobial agents. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:585-591.
Ref ID: 227
Reprint: In File

212. Craig Ramsay Hospitals, EB, GH, PD. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J.Antimicrob.Chemother* 2003; 52:771.
Ref ID: 228
Reprint: In File

213. Martínez Vázquez, M. a J, Casto Núñez, I, Inaraja Bobo, M. a T, Cuiña González, J. R., Freire Fojo, A, Penín, I, Bardán García, B, Morano Amado, L. E, and García Rodríguez, J. F. Análisis coste/efectividad de la implantación de un programa de terapia secuencial con antibióticos. Farm Hosp 21(2), 99-110. 1997.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 229

Reprint: In File

214. S.Saizy-Callaert, R.Causse, C Furhman, .F.Le Paih, A Thébault, .Chouaïd . Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *Journal of Hospital Infection* 2003; 53:177-182.
Ref ID: 230
Reprint: In File

215. Gruson, Didier MD, Hilbert, Gilles MD, Vargas, Frederic MD, Georges M, Valentino, Ruddy MD, Bui, Nam MD, Pereyre, Sabine MD, Bebear, Christianne MD, Bebear, Cecile-Marie MD Gbikpi-Benissan, and bikpi-Benissan. Strategy of antibiotic rotation: Long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. Critical Care Medicine 31(7), 1908-1914. 2003.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 231
Reprint: In File

216. Niderman M. Is crop rotation of antibiotics the solution to a resistance problem in the UCI? Am J Respir Crit Care Med 156, 1029-1031. 1997.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 232
Reprint: In File

217. Michael J Fine, MSc Roslyn A Stone, Judith R Lave, Linda J Hough MPH, D Scott Obrosky, María K Mor, Wishwa N, and Kapoor. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. The American Journal of Medicine 115, 343-351. 1-10-2003.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 233
Reprint: In File

218. Gerding DN. The search for good antimicrobial stewardship. *Jt Comm J Qual Improv* 2001; 27:403-404.
Ref ID: 234
Reprint: In File

219. Consejo General de Colegios Oficiles de Farmacéuticos. Actuación farmacoeconomica frente a los antibioticos. Panorama Actual del Medicamento 2000, Vol.24, nº238 24(238). 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 235
Reprint: In File

220. Pharmaceutical companies are working on 137 new ways to thwart infectious diseases, says PhRMA survey. http://www.phrma.org/press/newsreleases/ . 2001.
Ref Type: Electronic Citation

Ref ID: 236
Reprint: In File

221. Lavin B. Antibiotic cycling and marketing into the 21st century: A perspective from the pharmaceutical industry. Infect Control Hosp Epidemiol 21, 32-35. 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 237
Reprint: In File

222. Paterson DL. Restrictive antibiotic policies are appropriate in intensive care units. Crit care Med 31(1), 25-28. 2003.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 239
Reprint: In File

223. Rapp RP, Evans ME, Martin C Ofotokum I, Empey KL, and Armitstead JA. Drug costs and bacterial susceptibility after implementing a single-fluoroquinolone use policy at a university hospital. Curr Med Res Opin 20(4), 469-476. 2004.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 240
Reprint: In File

224. Ana Beauchy.Sevilla. La rotación clínica de antibióticos reduce la infección nosocomial. Diario Médico . 2004.
Ref Type: Newspaper
Ref ID: 241
Reprint: In File

225. Gruson D, Hilbert G, Vargas F *et al*. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:837-843.
Ref ID: 242
Reprint: In File

226. Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, and Sanders WE Jr. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. Infect Control Hosp Epidemiol 21(1), 4-8. 2000.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 243
Reprint: In File

227. McGowan JE Jr and Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent re-sistance? New Horiz 4(3), 370-376. 1996.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 244
Reprint: In File

228. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, ncan RA, kman MR , rrer WE, eene WH, Lorian V, Levy S, Gowan JE Jr , ul SM , skin J, enover FC , and tanakunakorn C. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Clin Infect Dis 26(6), 1482-1483. 1998.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 245
Reprint: In File

229. D.Nathwani and P.Davey. Antibiotic prescribing—are there lessons for physicians? QJM 92, 287-292. 1999.
Ref Type: Magazine Article
Ref ID: 246
Reprint: In File

ANEXO A

ESTRATEGIAS DE INTERVENCION PARA MEJORAR EL USO DE LOS ANTIBIOTICOS EN EL HOSPITAL CLINIC PROVINCIAL DE BARCELONA

1. VISION

Son varias las estrategias que en la bibliografía se encuentran reflejadas para mejorar el uso de los antibióticos en las instituciones hospitalarias. Todas las estrategias están encaminadas a resolver el problema de las resistencias bacterianas y por ende tratar de racionalizar el consumo de los antibióticos, disminuyendo el consumo de aquellas familias que han resultado ser las de mayor consumo, pues son las resistencias las que se derivan del mal uso de los mismos y las que ocasionan que cada vez más los laboratorios farmacéuticos investiguen nuevos antibióticos con espectros de acción amplios y por ende más costosos lo que contribuye a aumentar el gasto por medicamentos en las instituciones hospitalarias, tal es el caso del Hospital Clínic Provincial de Barcelona, institución objeto de estudio en la presente tesis.

2. META Y OBJETIVO

Con el conocimiento del consumo de los antibióticos en Hospital Clínic de Barcelona evidenciado por los resultados obtenidos en la presente memoria se puede intentar establecer estrategias previamente conocidas mediante revisión exhaustiva realizada, para mejorar el uso de los antibióticos en el hospital Clínic de Barcelona. Por tanto lo que se pretende es poner en práctica una estrategia que logre abarcar los problemas fundamentales que originan el mal uso de los antimicrobianos como son las resistencias que afectan directamente al paciente, y el aumento de los costes que afectan a la institución. Dichas estrategias deben cumplir con tres objetivos específicos como son brindar un máximo de eficacia, disminuyendo las resistencias y a un bajo coste.

3. SITUACION ACTUAL

El servicio de farmacia del Hospital mediante la figura del jefe del servicio y del consultor señor, participan activamente en el comité de infecciones del hospital, mediante reuniones mensuales para tratar asuntos relacionados con el uso de los antimicrobianos en el hospital. Dicho comité se encuentra constituido por la Unidad de Vigilancia de Infección Nosocomial conformada por los servicios de:

- Medicina Preventiva.
- Microbiología.
- Epidemiología.
- Vacunaciones.
- Farmacia.

Dicho comité es designado por la dirección médica del hospital. Por su parte el jefe de servicio de farmacia mensualmente emite informes pormenorizados del consumo de los antibióticos tanto en unidades consumidas como en costes de cada instituto y dichos informes sirven como herramienta de trabajo para discutir el consumo de los ATB y antimicrobianos en el hospital en el comité de infecciones del hospital.

El comité de infecciones del hospital ha puesto en marcha a los largo de sus 20 años de existencias el establecimiento de estrategias importantes de políticas de antibióticos que han sido implementadas pero que a su vez se han eliminado por la inefectividad de las mismas. Tal es el caso de la implementación de formularios restrictivos. Dicha estrategia fue inefectiva debido a que se requiere disponer de médicos infectólogos en todas las salas de hospitalización de los hospitales, pues son ellos quiénes deben dar el visto

bueno para prescribir los antimicrobianos que se han catalogado como restrictivos y esto ocasionaba una alta inversión de dinero.

En la actualidad la estrategia que se sigue es la terapia secuencial a las 48 horas de inicio del tratamiento, de la cual no se ha realizado estudios para cuantificar la eficacia de la misma. Sin embargo desde el año 2000 el servicio de farmacia ha desarrollado y se encuentra desarrollando estudios de prevalencia con antimicrobianos lo que ha permitido tener una visión de la utilización de los mismos, que han ayudado al mismo tener un diagnóstico de la situación sobre el uso de los ATB. Esto aunado a las aportaciones brindadas por la presente memoria en cuanto al consumo de antibióticos constituye una herramienta importante para dar resolución con los problemas sobre el uso de los antibióticos y antimicrobianos en general.

4. OPCIONES DISPONIBLES

4.1. PROGRAMAS Y ESTRATEGIAS

En primer lugar y de acuerdo con Shales, [27] Los elementos de un programa para mejorar el uso de los antimicrobianos debe incluir un sistema activo de vigilancia y un programa informatizado eficaz sobre el empleo de los antimicrobianos y el diseño de un programa coherente en política de antibióticos. Dicho programa debe facilitar el desarrollo armónico de sus 3 vertientes que los sustentan: informativa, educativa y de control[27]. Esto aunado a lo comentado por Cardozo [5] dichos programas o estrategias deben de cumplir con requisitos específicos para conseguir el éxito de dicha estrategia. En tal sentido una vez analizada la situación del uso de los antimicrobianos y ATB en el Hospital Clínic de Barcelona con la realización de la presente memoria, se podría decir que hemos cumplido con una fase importante en el

proceso de vigilancia de los mismos con miras a la continuidad de dicha vigilancia.

4.2. ESTRATEGIAS Y POLITICAS DE ANTIBIOTICOS

En tal sentido, las estrategias se encuentran reducidas en una palabra llamada "*políticas de antibióticos*". En el Hospital Clínic Provincial de Barcelona no existen políticas de antibióticos del tipo restrictivo por los inconvenientes de los que se ha hecho referencia anteriormente. No obstante la bibliografía señala que dichas políticas son las mas beneficiosas para conseguir un uso óptimo y racional de los antimicrobianos con alta eficacia para el paciente, pues reduce las resistencia a los mismos, disminuyendo los costes[7,13,22]. Por tanto el idear una estrategia en donde se conjugue algunas de las estrategias existentes en la bibliografía y adaptándola a las necesidades del hospital, podría dar resultados exitosos que favorecerían tanto a los pacientes como a la institución. Consecuentemente dichas políticas tendrían limitantes como:

- Pacientes con más de 48 horas de haber iniciado terapia antimicrobiana empírica con signos y síntomas de infección.

- Antimicrobianos que han resultado ser de mayor consumo y de alto costo, según los resultados arrojados en la presente tesis, como es el caso de cefalosporinas de cuarta generación (cefepime), carmapenems (Imipemen-cilastatina), glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina, penicilinas (piperacilina-tazobactam) y antivíricos (aciclovir) y en la actualidad las oxazolidonas (linezolid), con respecto al los antifúngicos, las anfotericinas, caspofungina y voriconazol.

- Aplicable a las Unidades de Cuidados Intensivos y áreas quirúrgicas (cirugías)

La primera limitante tiene su razón de ser, pues es a las 48-72 horas cuando se conoce el resultado de los antibiogramas y es el momento preciso y adecuando para que los médicos puedan tomar criterios y decisiones en materia de la terapia adecuada para cubrir los patógenos involucrados.

Con respecto a la tercera limitante se puede decir que es imprescindible destinar la implementación de dichas estrategias a áreas en donde el consumo de los antimicrobianos sea mayor, pues es allí en donde se pueden originar resistencias, aumentar la estancia y consecuentemente incrementar los costes.

4.2.1. Materiales y Métodos

Estaríamos hablando entonces de *políticas restrictivas al tercer día* de que el paciente presente signos y síntomas de infección y aplicada por separado a los antibióticos, antifúngicos (en caso de pacientes neutropénicos) y antivíricos y como consecuencia se refiere a la estrategia denominada "INTERVENCIÓN DEL TERCER DÍA" con combinación de la estrategia denominada, "DESCONTINUACIÓN TEMPRANA DE TERAPIAS INAPROPIADAS CON ANTIBIÓTICOS" que sería un programa intervencional, prospectivo, y multidisciplinario en donde los farmacéuticos hospitalarios y los médicos de enfermedades infecciosas son los protagonistas ejecutantes y vigilantes de dicha estrategia [1,4,10,12,20,21].Ésta última ha resultado ser muy eficaz para reducir la incidencia de resistencias bacterianas y que puede fácilmente ser aplicada al hospital en estudio en la presente memoria. Dichas estrategias se fundamentan en:

- Acortar la duración de los tratamientos antimicrobianos, con intervención del médico en infecciones a las 48-72 horas de los pacientes con síntomas de infección con la finalidad de replantear la terapia

antimicrobiana en caso necesario de acuerdo a los resultados microbiológicos obtenidos con el departamento de microbiología y siguiendo con el paso de vía parenteral a vía oral, con lo cual se estaría hablando de la estrategia denominada “TERAPIA SECUENCIAL”.

- Disminuir las resistencias.
- Disminuir los costes.

4.2.2. Duración de la Implantación y Evaluación de la Estrategia

Seis meses.

4.2.3. Fases de la Estrategia

FASE I. DIAGNOSTICA

Duración: un mes

Se evaluarán retrospectivamente los datos de seis meses consecutivos del año desde junio a noviembre del 2004. Para tal fin es necesario realizar:

- Estudios de consumo: estarán encaminados a medir el uso de los antimicrobianos en estudio en DDDs/100 estancias-día, precio venta laboratorio y unidades consumidas en las áreas en las que se ponga en funcionamiento la estrategia. Para lo cual se sacarán los consumos de antibióticos de dichos períodos mediante el sistema SAP farmacia ABC consumos totales y luego serán introducidos en formato Excel para el cálculo de las DDDs/ 100 estancia-día, en plantilla especial proporcionada por la SEFH, (anexo 1). Se analizaran los resultados se sacarán las conclusiones pertinentes28.

- Estudios de resistencias antibacterianas: con la ayuda del servicio de epidemiología se sacarán las resistencias observadas en el período de estudio con la finalidad de comparar las tazas de resistencia en las dos fases de estudio.

- Verificar los índices de mortalidad en los dos períodos o fases.

FASE II. IMPLANTACION

Duración: tres meses.

Procedimientos:

- El farmacéutico investigador elaborará un listado de pacientes que inician terapia antimicrobiana con los ATB en estudio en la UCIS, de lunes a viernes, a primera hora, tomando en consideración aquellos pacientes que presentan síntomas de infección y que se encuentran recibiendo terapia antimicrobiana empírica por más de 48 -72 horas, es decir realizará una revisión a aquellos pacientes con terapia antiinfecciosa con los ATB en estudio al tercer día de haber iniciado tratamiento (intervención del tercer día). El farmacéutico realizará anotaciones relacionadas con la terapia antimicrobiana y datos relacionados con el paciente en formato previamente establecido (anexo 2), con la finalidad de realizar las siguientes intervenciones:

- Diseñar consejos automáticos sobre el uso de los antifúngicos, antivíricos y antibióticos por separado. El en caso de los antifúngicos dichos consejos deben de realizarse al primer día de inicio de tratamiento y para los antivíricos y antibióticos al tercer día. Dichos consejos están encaminados a sugerir a todas las salas de hospitalización en donde esté implementada la política, consultar con el infectó-

logo investigador sobre la prescripción del antifúngico, antibiótico o antivíricos según sea el caso y avisar al tercer día sobre el paso de vía parenteral a oral y al 7to día dar aviso de la suspensión del tratamiento según sea el cuadro evolutivo del paciente.

- Establecer TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN GENÉRICA, que viene a constituir otra estrategia importante, que se adiciona a ésta única estrategia. Para lo cual es necesaria la realización de protocolos de sustitución de antibióticos, actividad que puede ser realizada por las farmacéuticos residentes mediante revisiones exhaustivas en las diferentes bases de datos de Internet sobre medicamentos. Dichas sustituciones serán sugeridas por los farmacéuticos residentes a la hora de pasar las unidosis, mediante el sistema KEA de farmacia.

- Intervenir en todos aquellos espectos relacionados con la prescripción y administración de los antimicrobianos en general.

- Seguidamente el farmacéutico procede a enviar dicho listado al infectólogo investigador con la finalidad de que realice las intervenciones pertinentes necesarias tomando en consideración los resultados proporcionados por el servicio de microbiología. En caso pertinente se dará comienzo al cambio de vía parenteral a oral y a acortar los tratamientos por espacio de 5-7 días excepto para endocarditis e infecciones más complicadas[25].

- El infectólogo a la vez realizará las anotaciones pertinentes por las cuales ha decidido el cambio de vía cambio al antibiótico idóneo y acortamiento del tratamiento en hoja especial.

FASE III. EVALUACION

Duración: un mes.

Tres meses después de la implementación de la estrategia se procederá a realizar los estudios descritos en la fase diagnóstica, estudios de consumo, resistencias e índice de mortalidad de las salas de estudio, con la finalidad de comparar los resultados de la fase diagnóstica y de evaluación y dar como positiva la implementación de dicha estrategia y dar continuidad a la misma.

4.2.4. Aspectos Importantes a Considerar para la Implantación de las Estrategias

En el caso de la terapia secuencial es importante tomar en consideración ciertas limitantes para el paso de vía, como son[10].:

- Paciente hemodinámicamente inestable.
- Pacientes con meningitis, endocarditis.
- Abscesos intracraneales.
- Mediastinitos.
- Legionella.
- Fibrosis quística.
- Inadecuados drenajes de abscesos.

La existencia de antimicrobianos con una biodisponibilidad por vía oral similar a la Vía EV, como el metronidazol, clindamicina, rifampicina, quinolonas, fluconazol, etc., ayuda a la implementación de estos esquemas. Algunos antibióticos que no tienen esta característica también pueden utilizarse, porque cuando se administran por vía oral tienen una eficacia suficiente. Entre

ellos, se destacan la amoxicilina y las cefalosporinas orales. Es evidente que esta forma no solo reduce el costo del tratamiento de las infecciones sino que también brinda mayor comodidad.[3,17].

Finalmente y para que la estrategia sea un éxito es necesario aplicar la estrategia de INFORMACIÓN y educación en primera instancia a los directivos del hospital, administradores, médicos, enfermeras, farmacéuticos, farmacológos microbiólogos, epidemiólogos y demás personal involucrado en el programa, mediante charlas, seminarios, boletines informativos[29]..

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ahkee S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, and Ramirez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. Pharmacotherapy 17[3], 569-575. 1997. Ref Type: Magazine Article

2. Ana Beauchy.Sevilla. La rotación clínica de antibióticos reduce la infección nosocomial. Diario Médico . 2004. Ref Type: Newspaper

3. Barlow GD and Nathwani D. Sequential antibiotic therapy. Curr Opin Infect Dis 13[6], 559-607. 2000. Ref Type: Magazine Article

4. Burke A and Cunha MD. 2001. Oral or intravenous-to-oral antibiotic switch therapy for treating patients with community-acquired pneumonia. The American Journal of Medicine 111:412-413.

5. Cardozo, A. 2004. Personal communication.

6. Claudia Peña, Oscar Leonardo Ortiz, Erick Picón Silva, Helder Rodríguez, and Pedro Alberto Sierra Rodríguez. DIAGNOSTICO Y MANEJO DE LA NEUMONIA NOSOCOMIAL EN PEDIATRIA. UN RETO PARA EL CLINICO. SOCIEDAD COLOMBIANA DE PEDIATRÍA 35[2]. 2000. Ref Type: Magazine Article

7. Consejo General de Colegios Oficiles de Farmacéuticos. Actuación farmacoeconomica frente a los antibioticos. Panorama Actual del Medicamento 2000, Vol.24, nº238 24[238]. 2000. Ref Type: Magazine Article

8. Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, and Sanders WE Jr. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. Infect Control Hosp Epidemiol 21[1], 4-8. 2000. Ref Type: Magazine Article

9. Ebbing Lautenbach, Lori A.LaRosa, Ann Marie Marr, Irving Nachamkin, Warren B.Bilker, and and Neil O.Fishman. 2003. Changes in the Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Response to Antimicrobial Formulary Interventions: Impact of Progressive Restrictions on Use of Vancomycin and Third-Generation Cephalosporins . Clinical Infectious Diseases 36:440-446.

10. Fatma Sevinç, Jan M.Prins, Richard P.Koopmans, Pim N.J.Langendijk, Patrick M.Bossuyt, Jaap Dankert, and Peter Speelman. 1999. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. J. Antimicrob. Chemother 43:606.

11. Feucht, C. L. and L. B. Rice. 2003. An Interventional Program to Improve Antibiotic Use. Ann Pharmacother 37:646-651.

12. Finch R, Schurmann D, Collins O, K. R. , McGivern, J, Bobbaers H, L Nikolaides, P Ogundare, F Raz, R Zuck P, and Hoeffken G. 2002. Randomized Controlled Trial of Sequential Intravenous (i.v.) and Oral Moxifloxacin Compared with Sequential i.v. and Oral Co-Amoxiclav with or without Clarithromycin in Patients with Community-Acquired Pneumonia Requiring Initial Parenteral Treatment. Antimicrob. Agents Chemother 46:1746-1754.

13. Gerding DN. 2001. The search for good antimicrobial stewardship. Jt Comm J Qual Improv 27:403-404.

14. Giamarellou H and Antoniadou A. The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital. 86. 1997;207:76-86.[207], -76. 2004. Ciba Found Symp. Ref Type: Conference Proceeding

15. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, Bebear C, G.-B. G. , and Cardinaud JP. 2000. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. Am J Respir Crit Care Med 162:837-843.

16. Gruson, Didier MD, Hilbert, Gilles MD, Vargas, Frederic MD, Georges M, Valentino, Ruddy MD, Bui, Nam MD, Pereyre, Sabine MD, Bebear, Christianne MD, Bebear, Cecile-Marie MD Gbikpi-Benissan, and bikpi-Benissan. Strategy of antibiotic rotation: Long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. Critical Care Medicine 31[7], 1908-1914. 2003. Ref Type: Magazine Article

17. Hamilton-Miller JM. Switch therapy: the theory and practice of early change from parenteral to non-parenteral antibiotic administration. Clin Microbiol Infect 2[1], 12-19. 1996. Ref Type: Magazine Article

18. Hess DA, Mahoney CD, Johnson PN, Corrao WM, and Fisher AE. 1990. Integration of clinical and administrative strategies to reduce expenditures for antimicrobial agents. Am J Hosp Pharm 47:585-591.

19. M.ª Jesús Gómez González, Mercedes González Moreno, Eva M.ª Ibáñez Valcárcel, Elvira Lorenzo Moratalla, Purificación Mansilla Graells, M.ª José Martínez Tomás, and M.ª Gracia Ruiz Palomo. 2004. Personal communication.

20. Martinez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, Del Campo V, Rodriguez I, Bardan B, Morano LE, and Garcia JF. 2000. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. Pharm World Sci 22:53-58.

21. Martínez Vázquez, M. a J, Casto Núñez, I, Inaraja Bobo, M. a T, Cuiña González, J. R., Freire Fojo, A, Penín, I, Bardán García, B, Morano Amado, L. E, and García Rodríguez, J. F. ANÁLISIS COSTE/EFECTIVIDAD DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE TERAPIA SECUENCIAL CON ANTIBIÓTICOS. Farm Hosp 21[2], 99-110. 1997. Ref Type: Magazine Article

22. McGowan JE Jr and Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? New Horiz 4[3], 370-376. 1996. Ref Type: Magazine Article

23. Monnet DL, , Sorensen TL, and , Jepsen OB. Implementation of a practi0cal antibiotic policy in the Czech Republic. Infect Control Hosp Epidemiol 21[1], 7-8. 2000. Ref Type: Magazine Article

24. Paterson DL. Restrictive antibiotic policies are appropriate in intensive care units. Crit care Med 31[1], 25-28. 2003. Ref Type: Magazine Article

25. S.Saizy-Callaert, R.Causse, C Furhman, .F.Le Paih, A Thébault, and .Chouaïd . 2003. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. Journal of Hospital Infection 53:177-182.

26. Scott K.Frodking, Holly A.Hill, Nataliya V.Volkova, Jonathan R.Edwars, Rachel M.Lawton, Robert P.Gaynes, Mcgowan, J. R, and Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Proyect Hospitals. Temporal Changes in Prevalence of Antimicrobial Resistance in 23 U.S Hospitals. Past Issue 8[7], 1-7. 2002. Ref Type: Magazine Article

27. Shales DM, Gerding DN, and John Jh. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infections Diseases Society Of America Committee on

the Prevention of Antimicrobial resistance: Guidelines for the prevention of Antimicrobial resistance in hospitals. Clini Unfect Dis 25, 584-599. 1997. Ref Type: Magazine Article

28. Vlahovic, M, Morovic, G, and Palcevski. 2000. Antibiotic utilization at teh university hospital after introducing an antibiotic policy. European. Journal Clinic Pharmacology. 56 :97-101.

29. World Health Organization. Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries. SS02,SS03,SS04,SS05, 1-13. 2001. Ref Type: Report

ANEXO B

DATA BRUTA PARA EL ANALISIS ESTADISTICO

SE ENCUENTRA EN ARCHIVOS APARTE.