

ESTRATEGIA MUNDIAL DE LA OMS PARA CONTENER A RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos



Se pueden obtener copias del CDS Centro de Recursos de Información
Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza
fax: +41 22 791 42 85 • correo-e: cdsdoc@who.int



Organización Mundial de la Salud

OMS

Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos



Organización Mundial de la Salud

Agradecimiento

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desea expresar su agradecimiento a la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) por el importante apoyo que le ha prestado, y al Departamento para el Desarrollo Internacional del Reino Unido y al Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar del Japón por haber colaborado también en la elaboración de este trabajo.

Esta estrategia es resultado del esfuerzo conjunto de toda la OMS, especialmente los grupos orgánicos de Enfermedades Transmisibles, Tecnología de la Salud y Productos Farmacéuticos, y Salud Familiar y Comunitaria, y del importante aporte del personal de las oficinas regionales de la OMS y de numerosos asociados que trabajan con la OMS en todo el mundo. En particular, la OMS desea agradecer la importante contribución de los profesores W. Stamm, M.L. Grayson y L. Nicolle, así como de la Dra. M. Powell, a la redacción de la estrategia, y la generosidad de sus respectivas instituciones que les permitieron dedicarle tiempo a la OMS en su sede: Departamento de Enfermedades Infecciosas, Centro Médico Harborview, Universidad de Washington, Seattle, EUA, Departamento de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología Clínica, Centro Médico Monash, Universidad Monash, Melbourne, Australia; Departamento de Medicina Interna, Universidad de Manitoba, Winnipeg, Canadá; Servicio de Control Farmacéutico, Londres, Reino Unido.

La OMS también desea agradecer a quienes han participado en las consultas y aportado su experiencia y a las personas y organizaciones que han efectuado observaciones valiosas a las versiones preliminares de este documento.

© Organización Mundial de la Salud 2001

El presente documento no es una publicación oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque la Organización se reserva todos los derechos, el documento se puede reseñar, resumir, reproducir o traducir libremente, en parte o en su totalidad, pero no para la venta ni con otros fines comerciales.

Las opiniones expresadas por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de dichos autores.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene, incluidos cuadros y mapas, no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. En los mapas, las líneas discontinuas representan de manera aproximada fronteras de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de determinados productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos que no se mencionan. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OMS letra inicial mayúscula.

Diseño de minimum graphics
Impreso en Suiza

Índice

Resumen ejecutivo	1
Resumen de las intervenciones recomendadas	3
Parte A. Introducción y antecedentes	9
Introducción	11
La resistencia a los antimicrobianos: problema mundial que requiere acción urgente	11
Los problemas mundiales exigen respuestas mundiales	12
Aplicación de la Estrategia Mundial de la Organización Mundial de la Salud	13
Antecedentes	15
¿En qué consiste la resistencia a los antimicrobianos?	15
Uso apropiado de los antimicrobianos	15
Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos	15
Prevalencia de la resistencia	16
Conclusión	16
Parte B. Uso apropiado de los antimicrobianos y resistencia emergente: elementos e intervenciones	19
Capítulo 1. Pacientes y la comunidad en general	21
Capítulo 2. Quienes prescriben y dispensan antimicrobianos	25
Capítulo 3. Hospitales	31
Capítulo 4. Administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano	37
Capítulo 5. Gobiernos nacionales y sistemas de salud	41
Capítulo 6. Desarrollo de medicamentos y vacunas	47
Capítulo 7. Promoción de los medicamentos	51
Capítulo 8. Aspectos internacionales de la contención de la resistencia a los antimicrobianos	55
Parte C. Aplicación de la Estrategia Mundial de la Organización Mundial de la Salud	61
Introducción	63
Establecimiento de prioridades y aplicación	63
Guía para poner en práctica las intervenciones	66
Monitoreo de los resultados	66
Resumen	66
Intervenciones recomendadas	68
Cuadros	72
Modelo de marco de referencia sugerido para poner en práctica las intervenciones fundamentales	77
Bibliografía	83
Apéndices	93
Apéndice A. Planes de Acción Nacionales	95
Apéndice B. Participación en las reuniones de consulta de la Organización Mundial de la Salud	96



Resumen ejecutivo

■ Las infecciones respiratorias agudas, las enfermedades diarreicas, el sarampión, el sida, el paludismo y la tuberculosis causan más del 85% de la mortalidad por infecciones en el mundo. La resistencia de los agentes infecciosos respectivos a los medicamentos de primera línea va desde cero hasta casi 100% y, en algunos casos, la resistencia a los fármacos de segunda y tercera línea afecta significativamente el resultado del tratamiento. A esto se agrega la importante carga de enfermedad que representan en todo el mundo las infecciones nosocomiales resistentes, los nuevos problemas que plantea la resistencia a los fármacos antivirales y los problemas crecientes de resistencia a los medicamentos entre las enfermedades parasitarias olvidadas que afectan a las poblaciones pobres y marginadas.

■ La resistencia no es un fenómeno nuevo. En un principio, se reconoció como una curiosidad científica y luego como una amenaza a la eficacia del tratamiento. Sin embargo, el desarrollo de nuevas familias de antimicrobianos en las décadas de 1950 y 1960 y las modificaciones de esas moléculas en las de 1970 y 1980 crearon una falsa sensación de seguridad y la creencia de que siempre podríamos adelantarnos a los agentes patógenos. Al comenzar el nuevo siglo, esa complacencia nos está costando muy cara. La generación de nuevos antimicrobianos se está estancando y son pocos los incentivos para elaborar otros nuevos que permitan combatir el problema mundial de la resistencia.

■ La resistencia tiene su costo en dinero, medios de subsistencia y vidas humanas, y pone en peligro la eficacia de los programas de atención de la salud. Recientemente se ha señalado que podría llegar a constituir una amenaza para la estabilidad mundial y la seguridad de los países. Unos pocos estudios han indicado que los clones resistentes se pueden reemplazar por otros susceptibles; sin embargo, en general la resistencia tarda en revertirse o es irreversible.

■ La causa principal de la resistencia es el uso de los antimicrobianos. Paradójicamente, la presión selectiva surge de la combinación del uso excesivo que se observa en muchas partes del mundo, especialmente en los casos de infecciones sin importancia, del uso incorrecto por falta de acceso a tratamiento apropiado y de la subutilización debido a la falta de recursos financieros para completar los tratamientos.

■ Solo recientemente se ha comenzado a ver la resistencia como un tema de importancia para la sociedad y, desde el punto de vista económico, como un elemento negativo externo al ámbito sanitario. La decisión individual de tomar fármacos antimicrobianos (ya sea decisión del consumidor o de este con la persona que le receta el medicamento) a menudo hace caso omiso de la posición de la sociedad y del servicio de salud.

■ En la resolución WHA51.17 (I) se instaba a los Estados Miembros a que adoptaran medidas encaminadas a promover el uso de los antimicrobianos de manera apropiada y eficaz con relación al costo; a prohibir su dispensación sin la prescripción o receta de un profesional de la salud calificado; a mejorar las prácticas para prevenir la propagación de las infecciones y la consiguiente propagación de agentes patógenos resistentes; a reforzar la legislación para impedir la fabricación, venta y distribución de antimicrobianos falsificados y la venta de antibióticos en el mercado paralelo y a reducir el uso de antimicrobianos en la cría de animales destinados al consumo. También se proponía que los países desarrollaran sistemas sostenibles para detectar agentes patógenos resistentes y vigilaran la cantidad y modalidad de uso de los antimicrobianos y los efectos de las medidas de control.

■ Desde que se adoptara la resolución en la Asamblea Mundial de la Salud, muchos países han expresado una creciente preocupación por el problema de la resistencia a los antimicrobianos, y algunos han elaborado planes nacionales de acción para hacerle frente. A pesar de que la bibliografía sobre el tema es abundante, se ha publicado poco sobre los costos reales de la resistencia y la eficacia de las intervenciones. Dada esta falta de datos y de la conciencia creciente de que es necesario tomar medidas inmediatas para evitar un desastre futuro, cabe preguntarse *¿qué hay que hacer?* y *¿cómo hacerlo?*

■ La Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos responde a esas preguntas y proporciona un marco de intervenciones destinadas a reducir la aparición y la propagación de microorganismos resistentes mediante las siguientes medidas:



- reducción de la carga de morbilidad y propagación de las infecciones;
- mejora del acceso a los antimicrobianos;
- mejora del uso de los antimicrobianos;
- fortalecimiento de los sistemas de salud y de su capacidad de vigilancia;
- cumplimiento de los reglamentos y de la legislación;
- fomento del desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas.

■ La estrategia destaca los aspectos principales de la contención de la resistencia y la necesidad de realizar más investigación para satisfacer la falta de conocimientos.

■ La estrategia está orientada hacia las personas y prevé intervenciones dirigidas a los grupos interesados en el problema que deben participar en su solución, es decir, trabajadores de la salud que recetan antimicrobianos y los que los dispensan, veterinarios, consumidores, instancias normativas de hospitales y de los sectores de salud pública y agricultura, asociaciones profesionales e industria farmacéutica.

■ La estrategia aborda la resistencia a los antimicrobianos en general y no en relación con enfermedades específicas; no obstante, se concentra en la resistencia a los medicamentos antibacterianos.

■ Gran parte de la responsabilidad de su aplicación recaerá en cada uno de los países, y los gobiernos tendrán que desempeñar una función decisiva en el sumi-

nistro de bienes públicos tales como información, así como en la vigilancia, el análisis de la eficacia en relación con el costo y la coordinación multisectorial.

■ Dada la naturaleza compleja del problema, la estrategia comprende necesariamente un gran número de recomendaciones sobre intervenciones, las cuales deberán recibir la debida prioridad según la realidad nacional. Para contribuir a este proceso, se ha definido un enfoque para aplicar la estrategia y se han establecido indicadores de seguimiento y resultados.

■ Hay dos elementos indispensables para el éxito de la aplicación de la estrategia y para el seguimiento de las intervenciones. El primero consiste en reconocer que hay un problema causado por la resistencia a los antimicrobianos; el segundo, en que hay que crear grupos de estudio intersectoriales nacionales eficaces. La cooperación interdisciplinaria internacional también será fundamental.

■ Para contener la resistencia también será indispensable mejorar la utilización de los antimicrobianos, para lo cual es preciso mejorar el acceso y modificar comportamientos; cambios que toman tiempo.

■ Asimismo, será necesario fortalecer significativamente los sistemas de salud en muchos países, y los costos de aplicación de la estrategia no serán despreciables. Sin embargo, esos costos deben compararse con el ahorro que se obtendrá en el futuro gracias a la contención de la resistencia generalizada a los antimicrobianos.

Resumen de las intervenciones recomendadas

Los pacientes, la comunidad en general y las personas que prescriben y dispensan antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos ha surgido como un problema complejo provocado por numerosos factores relacionados entre sí, entre los que se destaca el uso de estos fármacos y, especialmente, su uso indebido. A su vez, en el uso de antimicrobianos influyen la relación entre conocimientos, expectativas e interacciones entre el proveedor de servicios de salud que prescribe y el paciente, incentivos económicos, características del sistema sanitario y el entorno normativo. En vista de esta complejidad, es necesario contar con intervenciones coordinadas dirigidas tanto a los prestadores de atención como a los pacientes. También hará falta cambiar algunas características importantes del entorno en que se da la interacción. Para mejorar las posibilidades de que estas intervenciones tengan éxito, habrá que entender bien los siguientes elementos de cada uno de los entornos sanitarios:

- qué enfermedades infecciosas y qué problemas de resistencia son importantes
- qué antimicrobianos se utilizan y quién los usa
- cuáles son los factores que determinan las modalidades de uso de antimicrobianos
- qué ventajas y costos relativos se obtendrían al modificar el uso
- qué obstáculos se enfrentan al cambiar las modalidades de uso

Las intervenciones dirigidas a los prestadores de atención y a los pacientes se tratan por separado (1 y 2) para dar mayor claridad al texto; no obstante, deberán realizarse de manera integrada.

1 LOS PACIENTES Y LA COMUNIDAD EN GENERAL

Educación

- 1.1 Educar a los pacientes y a la comunidad en general sobre el uso adecuado de los antimicrobianos.
- 1.2 Educar a los pacientes sobre la importancia de tomar medidas para prevenir las infeccio-

nes, como la inmunización, la lucha contra los vectores, el uso de mosquiteros, y otras.

- 1.3 Enseñar a los pacientes medidas sencillas para reducir la transmisión de la infección en el hogar y en la comunidad, como el lavado de manos, la higiene alimentaria, y otras.
- 1.4 Fomentar un comportamiento adecuado e informado de búsqueda de atención de la salud.
- 1.5 Enseñar a los pacientes que existen otras opciones para aliviar los síntomas y desalentar el inicio del tratamiento por iniciativa propia, salvo en determinadas circunstancias.

2 QUIENES PRESCRIBEN Y DISPENSAN

Educación

- 2.1 Educar a todo grupo de personas que prescriba o dispense antimicrobianos (incluido el sector informal) sobre la importancia de usar adecuadamente estos fármacos y de contener la resistencia.
- 2.2 Educar a todos los grupos de personas que prescriben antimicrobianos sobre la prevención de enfermedades (incluida la inmunización) y la lucha contra las infecciones.
- 2.3 Promover programas educativos sobre el diagnóstico y tratamiento correcto de las infecciones comunes destinados a todas las carreras (formación básica y de posgrado) para profesionales de la salud, veterinarios y personal que prescribe y dispensa antimicrobianos.
- 2.4 Alentar a todo el que prescribe o dispensa antimicrobianos a educar a sus pacientes sobre el uso apropiado de estos medicamentos y la importancia de cumplir estrictamente las indicaciones de la prescripción.
- 2.5 Educar a todos los grupos que prescriben o dispensan antimicrobianos sobre los factores que pueden influir significativamente en sus propios hábitos de prescripción, entre los que se encuentran los incentivos económicos, las actividades de promoción y los estímulos de la industria farmacéutica.

Tratamiento, directrices y formularios

- 2.6 Mejorar la utilización de antimicrobianos



mediante la supervisión y el fomento de buenas prácticas clínicas, especialmente de las estrategias de diagnóstico y de tratamiento.

- 2.7 Evaluar las prácticas de prescripción y dispensación y recurrir a grupos de pares o a comparaciones con referencias externas para dar retroalimentación y respaldar las prácticas adecuadas de prescripción de antimicrobianos.
- 2.8 Alentar la formulación y la aplicación de pautas y algoritmos de tratamiento para promover un uso adecuado de los antimicrobianos.
- 2.9 Invertir de autoridad a los responsables de los formularios de medicamentos para limitar la prescripción a un número adecuado de antimicrobianos seleccionados.

Reglamentación

- 2.10 Vincular los requisitos de registro profesional de las personas que prescriben o dispensan antimicrobianos a requisitos de formación continua.

Hospitales

Si bien en su gran mayoría el uso de los antimicrobianos se da en la comunidad, en los hospitales se utilizan con mucho más intensidad, por lo cual esas instituciones revisten una importancia especial para contener la resistencia. En los hospitales, es fundamental establecer métodos integrados para mejorar el uso de antimicrobianos, reducir la incidencia y la propagación de infecciones nosocomiales y ligar las decisiones terapéuticas con las relativas al suministro de medicamentos. Con ese fin será necesario capacitar a personas clave y asignar recursos a la vigilancia eficaz, la lucha contra las infecciones y el apoyo terapéutico.

3 HOSPITALES

Gestión

- 3.1 Establecer programas de control de las infecciones nosocomiales con base en las prácticas óptimas vigentes, que asuman la responsabilidad de lidiar eficazmente con la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales y garantizar a todos los hospitales el acceso a tales programas.
- 3.2 Crear en los hospitales comités terapéuticos eficaces que puedan supervisar el uso de antimicrobianos en esas instituciones.
- 3.3 Formular y actualizar periódicamente directrices para el tratamiento y la profilaxis con antimicrobianos, así como formularios antimicrobianos hospitalarios.
- 3.4 Hacer el monitoreo del uso de antimicrobianos, incluidas la cantidad y modalidad de

utilización, y remitir los resultados registrados a las personas que prescriben dichos fármacos.

Laboratorios de diagnóstico

- 3.5 Garantizar la disponibilidad de servicios de laboratorio microbiológicos que correspondan al tipo de hospital, por ejemplo, secundario o terciario.
- 3.6 Velar por el desempeño y la garantía de la calidad de las pruebas de diagnóstico, de determinación microbiológica y de sensibilidad de los agentes patógenos fundamentales a los antimicrobianos, e informar oportunamente sobre los resultados.
- 3.7 Garantizar el registro de los datos de laboratorio, de preferencia en una base de datos; el uso oportuno de los datos para elaborar informes clínicos y epidemiológicos útiles para la vigilancia de la resistencia de los agentes patógenos y las infecciones comunes, y la comunicación de los resultados a las personas que prescriben y al programa de control de infecciones nosocomiales.

Interacción con la industria farmacéutica

- 3.8 Controlar y vigilar las actividades de promoción de las empresas farmacéuticas en el medio hospitalario, y velar por que esas actividades proporcionen un beneficio educativo.

Administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo

Cada vez hay más pruebas científicas que relacionan la administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo con la resistencia de agentes patógenos comunes a los antimicrobianos. La resistencia tiene consecuencias para la salud de los animales y, cuando los agentes patógenos resistentes se introducen en la cadena alimentaria, repercute también la salud de los seres humanos. Los factores que inciden en la utilización de antimicrobianos de esta manera, ya sean terapéuticos, profilácticos o de estimulación del crecimiento, son complejos y las intervenciones necesarias deberán realizarse de forma coordinada. Los principios básicos del uso correcto de los antimicrobianos y de la contención de la resistencia son semejantes a los que se aplican a los seres humanos. Los Principios Mundiales OMS para la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos en los Animales Destinados al Consumo (2) se adoptaron en Ginebra en una reunión consultiva de la OMS en junio de 2000 y constituyen un marco de recomendaciones para reducir la administración excesiva e indebida de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano, con el fin de proteger la salud humana. Los antimicrobianos tam-

bién se usan corrientemente en otras esferas fuera del ámbito de la medicina humana, por ejemplo en horticultura y acuicultura, pero sus riesgos para la salud humana son menos conocidos y no son parte de este documento.

4. ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS A LOS ANIMALES DESTINADOS AL CONSUMO HUMANO

Este tema se ha tratado en reuniones de consulta específicas que culminaron con la elaboración de «WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food» (Principios mundiales OMS para la contención de la resistencia a los antimicrobianos en los animales destinados al consumo). * Aquí solo se presenta un resumen de las recomendaciones emitidas, pero en el documento de principios se publican en su totalidad.

Resumen

- 4.1 Hacer obligatoria la prescripción de todos los antimicrobianos que se utilizan en la lucha contra las enfermedades de los animales destinados al consumo humano.
- 4.2 Si no se dispone de una evaluación de su inocuidad para la salud pública, habrá que interrumpir o reducir paulatinamente la administración de fármacos para estimular el crecimiento en los casos en que tales productos se utilicen también para el tratamiento de seres humanos.
- 4.3 Crear sistemas nacionales de vigilancia de la administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano.
- 4.4 Evaluar la inocuidad de los antimicrobianos antes de otorgar las licencias. La evaluación deberá caracterizar la resistencia potencial a los medicamentos de uso humano.
- 4.5 Llevar a cabo la vigilancia de la resistencia para detectar nuevos problemas de salud y tomar medidas correctivas para proteger la salud humana.
- 4.6 Formular directrices dirigidas a los veterinarios a fin de reducir la administración excesiva e indebida de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano.

* http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html

Gobiernos nacionales y sistemas de salud

Las políticas de salud gubernamentales y los sistemas de atención de la salud en los que las mismas se aplican son fundamentales para determinar la eficacia de las intervenciones dirigidas a contener la resistencia a los antimicrobianos. El compromiso nacional de entender

y detener el problema y de designar autoridades y asignar responsabilidad también son requisitos indispensables. Para que una acción sea eficaz, es necesario elaborar y aplicar una reglamentación adecuada y asignar recursos oportunos para la educación y la vigilancia. La interacción constructiva con la industria farmacéutica es fundamental para la concesión de licencias, la promoción y la comercialización oportunas de los antimicrobianos existentes y para estimular la generación de nuevos medicamentos y vacunas. Para mayor claridad, las intervenciones relacionadas con la interacción con la industria aparecen separadamente en los puntos 6 y 7.

5 GOBIERNOS NACIONALES Y SISTEMAS DE SALUD

Actividades de sensibilización y acción intersectorial

- 5.1 Declarar prioridad nacional la contención de la resistencia a los antimicrobianos.
 - Crear un grupo de trabajo intersectorial nacional (integrado por profesionales de la salud, veterinarios, peritos agrónomos, representantes de la industria farmacéutica, del gobierno y de los medios de comunicación, consumidores y otras partes interesadas) para sensibilizar acerca de la resistencia a los antimicrobianos, organizar el acopio de datos y supervisar a los grupos de trabajo locales. Por razones prácticas, es posible que estos grupos de trabajo tengan que ser gubernamentales y que reciban información de numerosos sectores.
 - Asignar recursos para promover que se lleven a cabo intervenciones para contener la resistencia, incluso las que llevan al uso adecuado de medicamentos antimicrobianos, el control y la prevención de las infecciones y las actividades de investigación.
 - Elaborar indicadores para el monitoreo y la evaluación de los efectos de la estrategia para contener la resistencia a los antimicrobianos.

Reglamentación

- 5.2 Establecer un sistema de registro eficaz de los lugares donde se dispensan fármacos antimicrobianos.
- 5.3 Exigir receta médica para obtener medicamentos antimicrobianos, salvo en circunstancias especiales en las que podrían dispensarse por recomendación de otros profesionales de la salud que hayan recibido capacitación con ese fin.
- 5.4 Relacionar la condición de fármaco que requiere receta médica con los reglamentos



que rigen la venta, el suministro, la dispensación y las actividades de promoción autorizadas de los agentes antimicrobianos, y establecer mecanismos que le faciliten al personal de la salud el cumplimiento de las disposiciones y sistemas para vigilarlo.

- 5.5 Velar por que únicamente se autorice la venta de los antimicrobianos que cumplan con las normas internacionales de calidad, inocuidad y eficacia.
- 5.6 Obligar por medios legales a que los fabricantes reúnan datos sobre la distribución de antimicrobianos (incluidas la importación y la exportación) e informen al respecto.
- 5.7 Crear incentivos económicos para un uso adecuado de los antimicrobianos.

Políticas y directrices

- 5.8 Elaborar y actualizar constantemente pautas nacionales de tratamiento con antimicrobianos y fomentar su aplicación.
- 5.9 Establecer una lista de medicamentos esenciales que se ajuste a las pautas nacionales modelo de tratamiento y garantizar el acceso a los medicamentos y su calidad.
- 5.10 Aumentar la cobertura de inmunización y potenciar otras medidas para la prevención de enfermedades, de modo que se reduzca la necesidad de usar antimicrobianos.

Educación

- 5.11 Aprovechar al máximo, y mantener la eficacia, de la lista de medicamentos esenciales y de las pautas modelo de tratamiento mediante programas educativos para profesionales de la salud, estudiantes de medicina y de posgrado. El contenido de los programas deberá incluir la importancia de usar los antimicrobianos debidamente y de contener la resistencia a dichos medicamentos.
- 5.12 Garantizar que las personas que prescriben antimicrobianos tengan acceso a la documentación autorizada sobre la prescripción de cada fármaco específico.

Vigilancia de la resistencia, uso de los antimicrobianos y carga de morbilidad

- 5.13 Designar o crear laboratorios de referencia microbiológica para coordinar una vigilancia eficaz y epidemiológicamente acertada de la resistencia de los agentes patógenos comunes a los antimicrobianos, tanto en la comunidad como en hospitales y otros servicios de atención de la salud. Estos laboratorios deberían, por lo menos, cumplir los requisitos de la recomendación 3.6.

- 5.14 Adaptar y aplicar los sistemas modelo de la OMS para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y garantizar que los datos se proporcionen al grupo especial de trabajo nacional e intersectorial, a las autoridades encargadas de las pautas modelo de tratamiento nacionales y de las políticas en materia de medicamentos y a quienes recetan los fármacos.

- 5.15 Establecer sistemas para la vigilancia del uso de antimicrobianos en los hospitales y en la comunidad, y relacionar los resultados así obtenidos con los datos sobre la resistencia y la vigilancia de las enfermedades.

- 5.16 Establecer sistemas de vigilancia de los principales síndromes y enfermedades infecciosas, según las prioridades del país, y vincular esta información con otros datos de la vigilancia.

6. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS Y VACUNAS

- 6.1 Fomentar la cooperación entre la industria farmacéutica, entes gubernamentales e instituciones académicas para investigar nuevos medicamentos y vacunas.
- 6.2 Estimular los programas de desarrollo de medicamentos que traten de optimizar los esquemas terapéuticos en cuanto a su inocuidad, eficacia y riesgo de selección de organismos resistentes.
- 6.3 Establecer incentivos para que la industria invierta en investigación y en el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos.
- 6.4 Estudiar el establecimiento o aplicación de procedimientos acelerados de autorización para comercializar fármacos nuevos que sean inocuos.
- 6.5 Estudiar la aplicación de un régimen de medicamentos huérfanos* cuando se disponga de uno y sea pertinente.
- 6.6 Otorgar exclusividad, por un tiempo determinado, de las nuevas fórmulas e indicaciones para el uso de antimicrobianos.
- 6.7 Armonizar los derechos de propiedad intelectual para dar protección adecuada a las patentes de nuevos agentes antimicrobianos y vacunas.
- 6.8 Buscar fórmulas de asociación innovadoras con la industria farmacéutica con el fin de mejorar el acceso a los medicamentos esenciales más nuevos.

* Medicamento que no tiene interés comercial para las compañías farmacéuticas.

7 PROMOCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

- 7.1 Obligar a la industria farmacéutica a atenerse a los códigos de prácticas nacionales e internacionales que rigen las actividades de promoción.
- 7.2 Garantizar que los códigos de prácticas nacionales o internacionales abarquen la publicidad dirigida al consumidor, incluida la propaganda por Internet.
- 7.3 Establecer sistemas de vigilancia en relación con el cumplimiento de la legislación sobre actividades de promoción.
- 7.4 Identificar y eliminar los incentivos económicos que fomentan el uso indebido de los antimicrobianos.
- 7.5 Crear conciencia entre el personal de salud que receta fármacos antimicrobianos en cuanto a que la promoción conforme a la hoja de datos no constituye necesariamente un uso adecuado de esos fármacos.

8 ASPECTOS INTERNACIONALES DE LA CONTENCIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

- 8.1 Fomentar la colaboración entre gobiernos, organizaciones no gubernamentales, asociaciones profesionales y organismos internacionales para lograr una aceptación de que la resistencia a los antimicrobianos es un asunto importante. Esta colaboración también deberá servir para mandar mensajes congruentes, sencillos y exactos sobre la importancia del uso de los antimicrobianos y sobre la resistencia a estos fármacos y su contención, y para aplicar estrategias que permitan contener la resistencia.
- 8.2 Considerar que la información obtenida por medio de la vigilancia del uso de antimicrobianos y su resistencia es un bien público internacional para la salud al cual todos los gobiernos deben contribuir.

- 8.3 Estimular a gobiernos, organizaciones no gubernamentales, asociaciones profesionales y organismos internacionales a apoyar la organización de redes que cuenten con personal capacitado e infraestructura adecuada para asumir una vigilancia epidemiológica válida de la resistencia y del uso de antimicrobianos, con el fin de disponer de información que permita contener óptimamente la resistencia.
- 8.4 Dar apoyo a la donación de medicamentos de acuerdo con las directrices correspondientes de las Naciones Unidas.*
- 8.5 Fomentar la creación de equipos de inspección internacionales que tengan la capacidad de hacer evaluaciones válidas de las fábricas de productos farmacéuticos.
- 8.6 Fomentar una estrategia internacional para luchar contra la falsificación de antimicrobianos que se ajuste a las directrices de la OMS.**
- 8.7 Fomentar estrategias innovadoras como incentivos para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y vacunas para las enfermedades desatendidas.
- 8.8 Crear una base de datos internacional de organismos de financiación de investigaciones interesados en el tema de la resistencia a los antimicrobianos.
- 8.9 Establecer programas nuevos y fortalecer los existentes para que los investigadores mejoren el diseño, la preparación y la ejecución de proyectos de investigación sobre la contención de la resistencia a los antimicrobianos.

* *Directrices interorganismos. Directrices sobre donativos de medicamentos*, revisión 1999. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999. WHO/EDM/PAR/99.4.

** *Counterfeit drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999. WHO/EDM/QSM/99.1.



PARTE A

Introducción y antecedentes



Introducción

La resistencia a los antimicrobianos: problema mundial que requiere acción urgente

Las infecciones respiratorias agudas, las enfermedades diarreicas, el sarampión, el sida, el paludismo y la tuberculosis causan más del 85% de la mortalidad por infecciones en el mundo (3). La resistencia de los agentes infecciosos respectivos a los medicamentos de primera línea va desde cero hasta casi 100% y, en algunos casos, la resistencia a los fármacos de segunda y tercera línea afecta significativamente el resultado del tratamiento. A esto se agrega la importante carga de enfermedad que representan en todo el mundo las infecciones nosocomiales resistentes; los nuevos problemas que plantea la resistencia a los fármacos antivirales, y los problemas crecientes de resistencia a los medicamentos entre las enfermedades parasitarias, como la tripanosomiasis africana y la leishmaniasis.

El aumento masivo del comercio y los movimientos humanos como consecuencia de la globalización han permitido que los agentes infecciosos, incluidos los farmacorresistentes, se propaguen rápidamente. Si bien en los países más ricos, en gran parte, todavía se puede confiar en la eficacia de los medicamentos antimicrobianos más nuevos para tratar las infecciones resistentes, en muchas otras partes del mundo el acceso a tales fármacos a menudo es limitado, cuando no se carece de ellos del todo. Por lo tanto, urge tomar acciones, según se describe a continuación.

Costo de la resistencia

La aparición implacable de la resistencia a los antimicrobianos afecta el costo de la atención de la salud en todo el mundo. Asimismo, la pérdida de eficacia de ciertos tratamientos por causa de la resistencia a los antimicrobianos aumenta el sufrimiento humano, contribuye a la pérdida de productividad y, a menudo, a la mortalidad. Si bien la información sobre el costo de la resistencia es escasa (4), hay cada vez más consenso sobre los siguientes puntos:

- En muchas regiones, es tan alta la tasa de prevalencia de la resistencia a los fármacos que se encuentran más al alcance de la mano y son más baratos, que la eficacia clínica de tales medicamentos ya es limitada. Esto presenta decisiones difíciles. Por un lado, se puede gastar el dinero

en fármacos baratos pero ineficaces. Por otro, se podría utilizar medicamentos más eficaces y más caros para dar tratamiento a una fracción de la población que lo necesita. La tercera opción es aumentar el gasto en atención de la salud.

- Cuando el tratamiento no es eficaz, suben los costos, debido a que se prolonga la enfermedad y aumenta la frecuencia y el período de las hospitalizaciones. Además, los agentes patógenos resistentes presentes en el ámbito hospitalario generan infecciones nosocomiales, el control de las cuales es caro y su erradicación, extremadamente difícil.
- La utilización de fármacos antimicrobianos fuera del ámbito de la medicina humana también tiene repercusiones en la salud de las personas. La prevalencia de microorganismos resistentes entre animales destinados al consumo humano tiene graves consecuencias de índole financiera, tanto para el productor agropecuario como para el consumidor. Los agentes patógenos resistentes presentes en algunos productos alimentarios, especialmente en la carne, pueden causar infecciones humanas cuyo tratamiento es difícil. A esto se aúna la pérdida de confianza del público en la inocuidad de los alimentos, que afecta la demanda de tales productos y tiene consecuencias potenciales graves para el sector agropecuario.

Gestión de los riesgos y seguridad nacional

La resistencia a los antimicrobianos también atenta contra otros avances en el campo de la atención de la salud. Como ejemplo cabe mencionar que la infección concurrente con VIH y otros agentes patógenos resistentes, por ejemplo, los de la tuberculosis, salmonelosis y otras infecciones de transmisión sexual, puede llevar a un avance rápido de la enfermedad del individuo infectado; también puede tener un efecto multiplicador en la difusión del agente patógeno resistente al resto de la población. Como consecuencia de esta situación, aumenta la presión sobre los recursos de atención de la salud. En algunas regiones, la aparición de la resistencia a los antimicrobianos se considera una amenaza futura considerable a la seguridad y estabilidad política nacionales.



La resistencia a los antimicrobianos a menudo es irreversible

Si bien algunos estudios han dado indicación de que es posible reemplazar los clones resistentes con otros susceptibles (6,7), por lo general la resistencia toma mucho tiempo en revertir; también puede ser irreversible. Lo anterior es una indicación de la necesidad de poner tempranamente en práctica intervenciones para detener el desarrollo de resistencia, antes de que se convierta en problema. Cuanto antes se tomen estas medidas, más tardará en surgir y avanzar la resistencia (4). Así, habrá que intervenir antes de que aumente la prevalencia de las infecciones resistentes, y tomar decisiones mientras aún sea bajo el número de individuos afectados por ese tipo de infección. La resistencia a los antibióticos recién se está empezando a ver como una preocupación de la sociedad y, desde el punto de vista económico, como un elemento negativo (8,9). La decisión individual de tomar antimicrobianos (decisión del consumidor o de este conjuntamente con la persona que le receta el medicamento), por lo general, no toma en cuenta los aspectos sociales ni los que afectan los servicios de salud.

Las disponibilidad de nuevos fármacos antimicrobianos está en disminución

La elaboración de nuevos antimicrobianos que sean eficaces para combatir agentes patógenos resistentes y de otros métodos, como vacunas, es vital si se ha de reducir la repercusión de la resistencia en el futuro. No obstante, los nuevos productos son caros y su desarrollo toma mucho tiempo. El interés de la industria farmacéutica por la investigación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos se ha ido perdiendo como consecuencia de la conquista de las enfermedades infecciosas que se ha logrado en los países más ricos, que ha llevado a un cambio en las prioridades de la industria en favor de los fármacos llamados de estilo de vida. Por lo tanto, a no ser que se logre controlar la aparición de la resistencia y desacelerarla para prolongar la vida de los medicamentos actuales, podría llegarse a una falta total de tratamientos eficaces contra algunos agentes patógenos en los próximos 10 años, a raíz de la disminución de la elaboración de nuevos antimicrobianos.

Los problemas mundiales exigen respuestas mundiales

No hay duda de que la resistencia a los antimicrobianos constituye un problema mundial. Lo cierto es que por más eficaces que sean las medidas que se tomen en un país determinado para contener la resistencia en su propio territorio, no será posible evitar que los viajeros y el comercio exterior traigan consigo agentes patógenos resistentes que entren así al país. La naturaleza mundial de la resistencia requiere una respuesta también mundial, no solo desde el punto de vista geográfico (a

través de fronteras nacionales), sino debe abarcar también a todos los sectores afectados. Ya que nadie está exento del problema, todos tendrán que tomar parte en su solución.

La respuesta de la Organización Mundial de la Salud consiste en:

- crear conciencia del problema que representa la resistencia a los antimicrobianos
- promover el intercambio de información sobre la resistencia y la comprensión del problema
- dar orientación estratégica y técnica sobre intervenciones que sirvan para contener la resistencia
- colaborar con los Estados Miembros para poner en marcha tales intervenciones
- estimular la investigación para llenar los vacíos del conocimiento y mejorar la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos y alentar la investigación y el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos.

Generación de la Estrategia Mundial de la OMS

A partir de la Resolución sobre la Resistencia a los Antimicrobianos de 1998 (1), la OMS ha trabajado con diversos colaboradores para desarrollar la Estrategia Mundial de la OMS para Contener la Resistencia, a la cual a lo largo de este documento se llamará Estrategia Mundial de la OMS. La estrategia tiene por objeto proporcionar a los Estados Miembros un marco de referencia de intervenciones para estimular la prevención de la infección, desacelerar la tasa en que surge la resistencia y reducir la propagación de microorganismos resistentes, todo con el fin de reducir las repercusiones de la resistencia en la salud y los costos de la atención sanitaria. Simultáneamente se espera mejorar el acceso a los fármacos existentes y estimular la formulación de nuevos agentes antimicrobianos. La estrategia se funda en la opinión de expertos en la materia, en información publicada sobre el tema y su análisis realizado por encargo y en deliberaciones de entes nacionales e internacionales (Anexo B) sobre los factores clave que contribuyen a la resistencia a los antimicrobianos y las intervenciones que la podrían llegar a contener. Estos insumos sirvieron para elaborar una serie de recomendaciones con los objetivos enunciados anteriormente. La parte B de este documento presenta un resumen de la documentación que sirve de base a estas recomendaciones.

Cabe destacar que aún queda mucho por aprender sobre la relación entre los factores que contribuyen a la aparición y propagación de la resistencia y la optimización y eficacia en relación con el costo de las buenas intervenciones. No obstante, la urgencia de la situación llama a avanzar en la aplicación de la Estrategia Mundial de la OMS con base en la evidencia de la que se dispone actualmente.

Aplicación de la Estrategia Mundial de la OMS

El método que se utilice para aplicar la estrategia es un aspecto fundamental de su eficacia y éxito. Gran parte de la responsabilidad de poner en práctica intervenciones recaerá en cada Estado Miembro. Hay ciertas acciones que solo los gobiernos pueden garantizar, incluida la provisión de bienes públicos, como la información, la vigilancia y el análisis de eficacia con respecto al costo de las intervenciones, así como la coordinación de todos los sectores pertinentes indispensables para dar una respuesta eficaz (10). El número de recomendaciones para contener la resistencia a los antimicrobianos incluidas en este documento es

grande, por lo cual por razones prácticas es necesario asignarles prioridad y adaptarlas al entorno nacional respectivo. Con el fin de facilitar la aplicación de la Estrategia Mundial de la OMS, en este documento se presenta un método para seleccionar un conjunto básico de recomendaciones (Parte C). Mas aun, dado que la resistencia a los antimicrobianos constituye claramente una preocupación mundial, la colaboración internacional y multidisciplinaria es fundamental; aquí se destacan también los elementos en los que esta colaboración puede dar mejores resultados (Parte B, Capítulo 8).



Antecedentes

¿En qué consiste la resistencia a los antimicrobianos?

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno biológico natural. Cada vez que se ha puesto en uso un nuevo agente antimicrobiano en el ámbito clínico, el laboratorio ha detectado a continuación cepas de microorganismos resistentes al mismo, es decir, cepas que pueden reproducirse en presencia de concentraciones mayores del fármaco de las que se administra a las personas en dosis terapéuticas. Este tipo de resistencia puede resultar de una característica de toda la especie o presentarse entre cepas de especies que por lo general son sensibles, pero desarrollan resistencia por mutación o transferencia genética. Los genes resistentes codifican varios mecanismos por medio de los cuales los microorganismos pueden resistir los efectos inhibitorios de agentes antimicrobianos específicos. Tales mecanismos también generan resistencia a otros antimicrobianos de la misma clase y, a veces, a muchos compuestos de diferentes clases.

Todos los agentes antimicrobianos tienen el potencial de seleccionar subpoblaciones de microorganismos farmacorresistentes. Es más, con el amplio uso que se da a estos medicamentos, la prevalencia de la resistencia a cada fármaco nuevo ha ido aumentando. Si bien este fenómeno varía de una zona geográfica a otra y también a lo largo del tiempo, lo cierto es que tarde o temprano todo antimicrobiano genera resistencia.

Hay muchas pruebas que avalan la posición de que el consumo total de antimicrobianos es el elemento fundamental de la selección de la resistencia. No obstante, la relación entre uso y resistencia no constituye una simple correlación, ya que, en particular, poco se conoce sobre la contribución relativa del modo de empleo (dosis, duración del tratamiento, vía de administración, intervalo entre dosis) en comparación con la del consumo total. Paradójicamente, el uso insuficiente debido a falta de acceso, dosis inadecuadas, incumplimiento o productos de mala calidad pueden ser tan importantes en cuanto a la resistencia como el uso excesivo. Sin embargo, no se discute que el uso inadecuado de antimicrobianos no da los resultados terapéuticos esperados y se asocia con la generación de resistencia. Por las razones anteriores, el mejorar el uso de estos fármacos debe ser una prioridad si se ha de controlar la aparición y diseminación de la resistencia.

Uso apropiado de los antimicrobianos

La Estrategia Mundial de la OMS define como uso apropiado de los antimicrobianos *el uso eficaz en relación con el costo de los antimicrobianos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana*.

Los principios generales que se aplican al uso apropiado de los antimicrobianos (11) son iguales a los de otros productos medicinales. Un elemento adicional en el caso de los antimicrobianos es que el tratamiento individual puede repercutir en la salud de la sociedad, como resultado de la presión selectiva ejercida por todos los usos de estos fármacos. Además, el fracaso terapéutico debido a agentes patógenos farmacorresistentes o a superinfecciones aumentan el potencial de diseminación de tales microorganismos en todo un hospital o en la comunidad. A pesar de que este es un riesgo que se corre incluso con el uso apropiado de los antimicrobianos, su uso incorrecto aumenta la presión selectiva total en beneficio de los microorganismos farmacorresistentes.

La elección del medicamento antimicrobiano apropiado puede ser sencilla en presencia de agentes causales conocidos o que pueden deducirse con bastante certeza de la presentación clínica del paciente. Sin embargo, cuando se carece de un diagnóstico microbiológico fidedigno o en casos en que son varios los agentes patógenos causales de una misma presentación clínica, el tratamiento empírico es común, y a menudo incluye fármacos antimicrobianos de espectro amplio. En condiciones ideales, la elección del medicamento debería hacerse con base en la información local o regional de la vigilancia de la resistencia y siguiendo las normas de tratamiento. No obstante, la realidad dista mucho del ideal.

Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos

La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos es indispensable para obtener información sobre la magnitud y las tendencias del problema, y para hacer el seguimiento del efecto de las intervenciones. Las acciones que se tomen con base en la vigilancia dependerán de cuál sea la cobertura de la compilación y el análisis de los datos. Por ejemplo, los datos de la vigilancia lo-



cal se usarán para orientar la atención clínica, actualizar las normas terapéuticas, educar al personal de salud que receta medicamentos y servir de insumo para definir políticas de control de infecciones. La frecuencia con que se actualiza la información sobre la resistencia también es importante, ya que puede darse un aumento rápido de la resistencia de un fenotipo determinado, pero los cambios de política a menudo son lentos.

Los datos de vigilancia de cobertura nacional pueden usarse para informar la toma de decisiones políticas, para actualizar los formularios nacionales, listas de medicamentos esenciales y pautas terapéuticas, y para evaluar la eficacia de las intervenciones con relación a su costo. El carácter mundial del problema de la resistencia indicaría que la compilación internacional de datos también podría ser de utilidad (Capítulo 8).

Sistemas de vigilancia nacionales

La OMS y sus colaboradores han tenido éxito en cuanto a la vigilancia de la resistencia de la tuberculosis farmacorresistente en muchos países (12,13). Sin embargo, a pesar de que son muchas las actividades que se llevan a cabo para vigilar la resistencia microbiana de otras bacterias, en pocos países hay redes nacionales bien establecidas que compilen datos pertinentes y los informen. En muchos países en desarrollo y de economías en transición, será necesario fortalecer significativamente los laboratorios de microbiología y las redes de información antes de lograr una vigilancia fidedigna de la resistencia.

Estandarización de los métodos para detectar la resistencia

Actualmente, los métodos para vigilar la resistencia microbiana pueden clasificarse en tres tipos: *in vivo*, *in vitro* y moleculares. El grado en que se usa cada uno de estos métodos depende del agente patógeno o enfermedad de que se trate y de las instalaciones disponibles. El estándar de oro de la vigilancia de la resistencia a los medicamentos antipalúdicos está dado por los métodos *in vivo* o exámenes de eficacia terapéutica (14), pero estos no se usan para el monitoreo de la resistencia de otros agentes patógenos. No obstante, la relación del resultado clínico del tratamiento con la detección *in vitro* de la resistencia es fundamental para conocer el valor predictivo de las pruebas *in vitro*.

Los métodos *in vitro* son los preferidos para la vigilancia de la resistencia de la gran mayoría de las bacterias patógenas, incluso la de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, no hay un método estandarizado internacional único. Hay diversos métodos que han adquirido popularidad en distintas partes del mundo; de hecho, solo en Europa se usan 10 métodos diferentes para evaluar la sensibilidad a los antimicrobianos, los que llegan a 12 en todo el mundo. La aplicación de criterios internacionales de garantía de calidad puede

servir para superar las dificultades que podrían surgir de la utilización de métodos diversos.

Hay técnicas modernas que han facilitado el desarrollo y la aplicación de métodos moleculares para determinar la presencia de genes que codifican resistencia específica en los microorganismos. Se usan mayormente para detectar resistencia genotípica en virus como el VIH y el de la hepatitis B. En el futuro, podrían constituir la base de sistemas para vigilar la resistencia a los antivirales. Los métodos moleculares, sin embargo, utilizan tecnología compleja de la cual no se dispone en muchas partes.

Selección de los pacientes con validez epidemiológica

En la mayoría de los estudios de vigilancia de la resistencia actualmente no se aplican métodos epidemiológicos. Las expresiones *incidencia* y *prevalencia* tienden a utilizarse indistintamente y, por lo general, se refieren al número de aislados resistentes que se detecta entre el número total de cepas estudiadas. Por el contrario, desde el punto de vista de la salud pública, uno de los fines de la vigilancia es detectar la incidencia de infecciones resistentes del número total de infecciones de una población determinada (15). Otro sesgo surge del hecho de que las pruebas de resistencia se aplican a un subconjunto de pacientes que solicita tratamiento y que podría tener una mayor posibilidad de haber tenido fracasos anteriores de su terapia empírica u otras complicaciones. Es necesario contar con estudios que apliquen mucho más rigurosamente la epidemiología y métodos de vigilancia activa para conocer mejor el impacto de la resistencia. En este sentido, la vigilancia de la resistencia de la tuberculosis está mucho más avanzada que la de otras bacterias (12).

La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos es fundamental para comprender las tendencias del fenómeno, elaborar guías de tratamiento exactas y caracterizar debidamente la eficacia de las intervenciones. Sin buena vigilancia, gran parte de los esfuerzos realizados para contener la emergente resistencia a los antimicrobianos será muy difícil.

Prevalencia de la resistencia

La prevalencia de la resistencia varía mucho dentro de cada país, de un país a otro, y a lo largo del tiempo.

En artículos de revisión publicados recientemente puede encontrarse información sobre prevalencia de la resistencia de infecciones respiratorias agudas, enfermedades diarreicas, paludismo, tuberculosis y gonorrea.

Conclusión

Aunque es difícil calcular cuantitativamente el impacto total de la resistencia en la salud, hay datos de reciente publicación que señalan que la morbilidad y la

mortalidad aumentan cuando se retrasa la administración de tratamientos eficaces para las infecciones causadas por agentes patógenos resistentes. La prolongación de las enfermedades y la hospitalización de los pacientes con infecciones resistentes, sumados a otros procedimientos y medicamentos que podría ser necesario administrar, conllevan repercusiones económicas. También puede haber consecuencias económicas para el paciente debido a pérdida de productividad. Las infecciones resistentes a los antimicrobianos de los animales de consumo humano pueden tener consecuencias económicas graves tanto para el productor agropecuario como para el consumidor.

Por lo demás, la resistencia a los antimicrobianos desvía recursos financieros que podrían usarse para mejorar la salud; asimismo, atenta contra el éxito de las acciones emprendidas mundialmente para combatir las enfermedades infecciosas más importantes relacionadas con la pobreza. En vista de lo anterior, el poner en marcha la Estrategia Mundial de la OMS podría considerarse una forma apropiada de gestión de riesgo para proteger las iniciativas sanitarias actuales y la disponibilidad de tratamientos para las generaciones futuras.



PARTE B

Uso apropiado de los antimicrobianos y resistencia emergente: elementos e intervenciones



CAPÍTULO 1

Pacientes y la comunidad en general

Recomendaciones para intervenir**Educación**

- 1.1 Educar a los pacientes y a la comunidad en general sobre el uso adecuado de los antimicrobianos.
- 1.2 Educar a los pacientes sobre la importancia de tomar medidas para prevenir las infecciones, como la inmunización, la lucha contra los vectores, el uso de mosquiteros, y otras.
- 1.3 Enseñar a los pacientes medidas sencillas para reducir la transmisión de la infección en el hogar y en la comunidad, como el lavado de manos, la higiene alimentaria, y otras.
- 1.4 Fomentar un comportamiento adecuado e informado de búsqueda de atención de la salud.
- 1.5 Enseñar a los pacientes que existen otras opciones para aliviar los síntomas y desalentar el inicio del tratamiento por iniciativa propia, salvo en determinadas circunstancias.

Introducción

Los elementos de la resistencia relacionados con los pacientes tienen un peso importante en el uso inapropiado de los antimicrobianos y, por lo tanto, contribuyen a aumentar la prevalencia de la resistencia microbiana. En especial, la percepción del paciente de que la mayoría de los episodios de infección presunta debería tratarse con antimicrobianos es un factor que influye significativamente en las prácticas de prescripción del personal de salud que presta la atención. Asimismo, la promoción comercial dirigida por la industria farmacéutica directamente a los consumidores también influye cada vez más en las expectativas y comportamiento de los pacientes.

Se cree que los siguientes factores relacionados con los pacientes contribuyen al problema de la resistencia a los antimicrobianos:

- percepciones erradas
- automedicación
- propaganda y promoción
- falta de cumplimiento de los regímenes o dosis

Percepciones erradas del paciente

Muchos pacientes son de la idea de que la mayoría de las infecciones, al margen de su etiología, se curan con antimicrobianos y, por lo tanto, esperan que el médico les dé una receta ante cualquier percepción de infección. En un estudio realizado por Macfarlane y colaboradores., 85% de los pacientes creían que sus síntomas respiratorios eran consecuencia de una infección y 87% pensaban que los antimicrobianos servirían para resolverles el problema. De estos pacientes, un quinto solicitó específicamente a su médico que le recetara un antimicrobiano (22). En otro estudio se mostró que en 75% de los casos el prestador del servicio de salud respondía a la expectativa del paciente de recibir una prescripción (23). Branthwaite y Pechère (24) realizaron una encuesta de 3610 pacientes, de los cuales más de 50% creían que era necesario recetar antimicrobianos para todas las infecciones del tracto respiratorio, excepto en los casos de resfriado común. De los pacientes estudiados, 81% esperaba ver una mejoría de sus síntomas respiratorios a los tres días, y 87% creía que sentirse mejor era una buena razón para suspender el tratamiento antimicrobiano. La mayoría de los pacientes pensaba que podía guardar el resto del medicamento para usar en el futuro. La percepción de los médicos con respecto a las expectativas del paciente también son sumamente importantes (véase el capítulo 2).

También hay muchos pacientes que creen que los medicamentos más nuevos y más caros son más eficaces que los más antiguos y en esto coinciden con algunos prestadores de atención sanitaria que recetan y dispensan los fármacos. A menudo esto tiene como consecuencia la utilización innecesaria de medicamentos más nuevos. Además de elevar los gastos de la atención, esta práctica estimula la selección de resistencia tanto a estos nuevos fármacos como a los más antiguos de la misma clase.

Los pacientes corrientemente interpretan mal la acción farmacológica de los agentes antimicrobianos. La experiencia señala que mucha gente no sabe la diferencia entre esos medicamentos y otras clases de fármacos y, por lo tanto, no puede entender los elementos de la resistencia específicos a los antimicrobianos. En las Filipinas, se cree que la isoniazida es una “vitamina para el pulmón” y las madres la compran en jarabe para los niños con “pulmones débiles”, aun cuando no se haya determinado la presencia de tuberculosis (25). Los



pacientes tampoco se dan cuenta de que muchos nombres comerciales corresponden en realidad al mismo producto, lo cual tiene como consecuencia que se acumulan existencia innecesarias de algunos fármacos. Por ejemplo, en el sur de la India, en respuesta a la demanda específica de los pacientes, una farmacia tenía más de 25 marcas distintas de cotrimoxazol de las alrededor de 100 que existen (26).

Se ha propuesto que haya una mayor interacción entre prestadores de servicios de salud y consumidores en temas de educación de la salud y sobre medicamentos (antimicrobianos) (27). El Programa de Acción de la OMS sobre Medicamentos Esenciales convocó una reunión de consulta sobre la necesidad de educar al público en cuanto al uso racional de los medicamentos (28), a raíz de la cual se publicó el documento «Rational drug use: consumer education and information» (29). Este documento trata de los asuntos prácticos y los dilemas que plantea la necesidad de dar educación sobre el uso racional de los medicamentos, las prioridades y contenido, sus principios básicos y la población blanco. En un estudio realizado en Perú, que incluía intervenciones educativas multifacéticas dirigidas a la comunidad, incluso medios de difusión, reuniones cara a cara y adiestramiento sobre el uso de medicamentos, se logró reducir el uso inapropiado de antidiarreicos y antimicrobianos en los casos de diarrea común (30).

Automedicación

Esta práctica a menudo se cita como uno de los principales factores que contribuye a la farmacoresistencia (31). En Brasil, se determinó por medio de un estudio que los tres tipos de medicamentos más usados por aldeanos eran antimicrobianos, analgésicos y vitaminas. La mayoría de los antimicrobianos eran recetados por el vendedor de la farmacia o los compraba el paciente sin receta (32), a pesar de que legalmente sí debería exigirse la prescripción. Además de la incertidumbre que surge de no saber si el paciente tiene una afección que podría mejorarse con tratamiento antimicrobiano, cuando estos se administran por decisión propia del paciente a menudo se toman en dosis inadecuadas (33); también podrían contener una cantidad insuficiente del compuesto activo, especialmente si se trata de productos falsificados (34), lo cual es muy importante en relación con el tratamiento de enfermedades como la tuberculosis.

Propaganda y promoción

La propaganda dirigida al consumidor permite a la industria farmacéutica promover sus medicamentos directamente al público por medio de la televisión, radio, prensa escrita e Internet. En los lugares donde está permitido, esta práctica tiene “el potencial de estimular la demanda aprovechándose de que el consumidor sabe relativamente poco sobre las pruebas que favorecen un tratamiento sobre otro” (35). Los métodos utilizados

por la propaganda aparentemente son bastante eficaces, dado que los farmacéuticos a menudo pueden adivinar qué anuncios se pasaron el día anterior por la televisión según los productos específicos solicitados por los clientes diariamente (31). Un estudio realizado en los Estados Unidos de América entre médicos mostró que, en promedio, en los seis meses anteriores cada médico había atendido a siete pacientes que habían solicitado medicamentos de venta con receta, como resultado de comercialización directa de la industria al consumidor (36). Más del 70% de los médicos señaló que había recetado productos farmacéuticos como resultado de la promoción directa de la industria al consumidor y que de no ser así, no los habría prescrito.

En una encuesta telefónica de consumidores sobre la promoción directa, un 66% indicó que la propaganda de medicamentos podría dar información útil; no obstante, 88% también dijo que pediría más información sobre el fármaco anunciado en la televisión o en la prensa escrita antes de comprar el producto. Por otra parte, solo un tercio de las personas entrevistadas estuvo de acuerdo con el enunciado de que la mayoría de la gente sabría si la información provista en los anuncios era engañosa (37).

En los Estados Unidos, la Administración de Drogas y Alimentos de ese país anuló recientemente varias restricciones que se aplicaban a la propaganda directa al consumidor y dio más libertad a la industria farmacéutica para promover las ventajas para la salud de sus productos. Se propuso un período de dos años para evaluar el impacto e implicaciones de estas normas (27).

La propaganda y promoción también pueden usarse para mejorar el uso adecuado de los antibióticos. Las campañas de educación pública en la India, que recurren a medios masivos de comunicación, como la televisión, en algunas regiones parecen haber logrado educar aun a personas analfabetas sobre la resistencia a los antimicrobianos (Bhatia, comunicación personal).

Las intervenciones relacionadas con los efectos de la propaganda y la promoción se tratan en el Capítulo 7.

Incumplimiento de los regímenes y dosis

En una búsqueda bibliográfica de 1988, se encontró que se habían publicado en inglés más de 4000 artículos sobre el tema de cumplimiento de las instrucciones sobre las dosis de parte del paciente, y que más de 75% de los trabajos correspondían a los 10 años anteriores (38). En la mayoría de los estudios se informaba que las principales razones para no seguir las instrucciones al pie de la letra eran que el paciente no las había entendido o que no había comunicación de parte del personal de salud (39,40). Los pacientes que no completan el tratamiento tienen más posibilidades de tener recaídas, desarrollar resistencia y necesitar volverse a tratar. Estas consecuencias se aplican en especial a aquellas personas que requieren tratamientos largos, como los de tuberculosis o infección por VIH. Se considera que

los factores más importantes para la selección de microorganismos resistentes son tratamiento anterior con antimicrobianos y la duración excesiva de la farmacoterapia (41,42).

Se han usado varios métodos para asegurar el cumplimiento de los tratamientos con antimicrobianos, entre ellos, el uso de combinaciones de dosis fijas para reducir al mínimo el número de tabletas o cápsulas; los calendarios especiales; la presentación en ampollas o *blisters*; el tratamiento directamente observado, como en el caso de la tuberculosis (12,13,43,44); otras empaquetaduras para guiar el curso del tratamiento con símbolos en las etiquetas, y tratamientos más sencillos (45,46). El tratamiento acortado estrictamente observado o DOTS/TAES es la estrategia de la OMS para controlar la tuberculosis, que ha servido para disminuir significativamente la resistencia adquirida en torno a esta enfermedad (47,48). También se ha usado la educación del paciente sobre el nombre, dosis, descripción y efectos adversos comunes de su medicación para aumentar el grado de cumplimiento de los tratamien-

tos (49) (véanse también las recomendaciones del Capítulo 5).

El precio es un elemento poderoso que determina la forma en que los consumidores utilizan los antimicrobianos; las dificultades económicas pueden llevar a que el tratamiento se suspenda antes de tiempo. Por ejemplo, en muchos países en desarrollo los antimicrobianos se compran en dosis únicas y se toman por una fracción del período recomendado como plazo eficaz o hasta que el paciente se siente mejor. Esta práctica tiene el potencial de promover la selección de microorganismos resistentes y, por lo tanto, mas posibilidades de que el tratamiento fracase (50,51), lo cual es especialmente importante en el caso de la tuberculosis y la endocarditis (43,52). Una forma de mejorar el uso apropiado de los antimicrobianos consiste en el subsidio económico gubernamental de algunos antimicrobianos de elección. En los lugares donde se cuenta con seguros médicos, el cobro de cuotas distintas a los pacientes (más bajas en el caso de los fármacos preferibles) podría promover el uso apropiado.



CAPÍTULO 2

Quienes prescriben y dispensan antimicrobianos

Recomendaciones para intervenir

Educación

- 2.1 Educar a todo grupo de personas que prescriba o dispense antimicrobianos (incluido el sector informal) sobre la importancia de usar adecuadamente estos fármacos y de contener la resistencia.
- 2.2 Educar a todos los grupos de personas que prescriben antimicrobianos sobre la prevención de enfermedades (incluida la inmunización) y la lucha contra las infecciones.
- 2.3 Promover programas educativos sobre el diagnóstico y tratamiento correcto de las infecciones comunes destinados a todas las carreras (formación básica y de posgrado) para profesionales de salud, veterinarios y personal que prescribe y dispensa antimicrobianos.
- 2.4 Alentar a todo el que prescribe o dispensa antimicrobianos a educar a sus pacientes sobre el uso apropiado de estos medicamentos y la importancia de cumplir estrictamente las indicaciones de la prescripción.
- 2.5 Educar a todos los grupos que prescriben o dispensan antimicrobianos sobre los factores que pueden influir significativamente en sus propios hábitos de prescripción, entre los que se encuentran los incentivos económicos, las actividades de promoción y los estímulos de la industria farmacéutica.

Tratamiento, directrices y formularios

- 2.6 Mejorar la utilización de antimicrobianos mediante la supervisión y el fomento de buenas prácticas clínicas, especialmente de las estrategias de diagnóstico y de tratamiento.
- 2.7 Evaluar las prácticas de prescripción y dispensación y recurrir a grupos de pares o a comparaciones con referencias externas para dar retroalimentación y respaldar las prácticas adecuadas de prescripción de antimicrobianos.
- 2.8 Alentar la formulación y la aplicación de pautas y algoritmos de tratamiento para promover un uso adecuado de los antimicrobianos.

- 2.9 Involucrar de autoridad a los responsables de los formularios de medicamentos para limitar la prescripción a un número adecuado de antimicrobianos seleccionados.

Reglamentación

- 2.10 Vincular los requisitos de registro profesional de las personas que prescriben o dispensan antimicrobianos a requisitos de formación continua.

Introducción

Con el fin de mejorar la salud y disminuir la necesidad de tratamiento con antimicrobianos, el objetivo principal de las intervenciones debería ser prevenir las infecciones. Cuando corresponda, esto deberá lograrse mejorando la vacunación. El uso de antimicrobianos influye tanto en el origen de la resistencia como en su mantenimiento. Es más, una vez que las cepas resistentes se dispersan, son muy difíciles de reemplazar por sus congéneres sensibles a los antimicrobianos. Las medidas tempranas destinadas a optimizar las modalidades de prescripción y reducir el uso inapropiado son indispensables. No obstante, la dificultad radica en que son muchos los factores que influyen en la decisión del prestador de servicios de salud en relación con cuándo receta un antimicrobiano. La importancia de estos factores aparentemente varía según la zona geográfica, el entorno social y el sistema de atención de la salud vigente. A menudo, los elementos más importantes están relacionados entre sí. Muchos métodos tradicionales para mejorar el uso de antimicrobianos utilizan la entrega de información correcta sobre los fármacos o las enfermedades, en el entendido implícito de que las personas que prescriben y despachan los medicamentos incorporarán el nuevo conocimiento y modificarán sus prácticas acorde con este. Sin embargo, la experiencia y la bibliografía existentes sobre estudios bien diseñados (53–55) indican que rara vez se da esa situación. Las intervenciones eficaces para mejorar el uso de los antimicrobianos deben tratar las causas básicas de las prácticas vigentes y las barreras que se anteponen al cambio (56).



Falta de conocimientos y capacitación

La falta de conocimientos sobre diagnóstico diferencial, enfermedades infecciosas, microbiología y el tratamiento antimicrobiano apropiado para las diversas infecciones son todos elementos que contribuyen a las prácticas de prescripción inapropiadas (34). Aun en los países más desarrollados, los temas de farmacología de los antimicrobianos, sus modos de acción y espectro de actividad y farmacoresistencia se tratan de manera limitada en los currículos de las escuelas de medicina; como consecuencia, las personas que prescriben están mal informadas (57). No es raro que los representantes de ventas de las compañías farmacéuticas y las publicaciones comerciales de la industria sean la fuente principal de información que utilizan las personas que recetan (58).

En el mundo, la falta de conocimiento es un factor importante como causa del uso inapropiado de los antimicrobianos. En un estudio realizado en la China, se encontró que un 63% de los fármacos seleccionados para tratar las infecciones bacterianas evaluadas era incorrecto (59). En un estudio retrospectivo que se llevó a cabo en Viet Nam, más de 70% de los pacientes recibieron recetas con dosis inadecuadas (60). Gumodoka y colaboradores informaron que uno de cada cuatro pacientes en sus distritos de salud había recibido inyecciones de antimicrobianos y que aproximadamente 70% de ellas eran innecesarias (61). Tanto en Europa como en los Estados Unidos se han hecho estudios que han mostrado que se hace un amplio uso innecesario de antimicrobianos para tratar infecciones del tracto respiratorio superior (62).

Los materiales impresos constituyen la forma más corriente y barata de realizar intervenciones educativas. Sin embargo, la prescripción incorrecta rara vez se debe exclusivamente a la falta de conocimientos. En muchos estudios se ha encontrado que los materiales impresos por sí solos, sin otras intervenciones de apoyo, no sirven para cambiar los comportamientos relacionados con la prescripción (63–65). Los programas de educación continua y adiestramiento en servicio tradicionalmente incluyen conferencias y presentaciones tipo seminarios orientados a dar información real. Se ha hecho mucha investigación que ha mostrado que estos métodos no son necesariamente los más eficaces para mejorar las prácticas (66). La información académica pormenorizada y la propaganda en contra, además de los programas educativos para médicos han podido reducir el uso de los antimicrobianos, incluso el inapropiado (67–70). Una modalidad que ha tenido éxito sistemáticamente es la de extensión educativa, en la cual funcionarios especialmente adiestrados realizan visitas personales a los clínicos (67,71,72). En los países en desarrollo, donde las visitas individuales de extensión educativa podrían resultar poco prácticas o de un costo muy alto en relación con la eficacia, las sesiones educativas con el objeto de resolver problemas, llevadas de forma interactiva, han demostrado logros

similares, especialmente cuando los encuentros se repiten periódicamente o se refuerzan con supervisión clínica (53). Otro método prometedor busca comprometer a líderes de opinión locales para difundir mensajes educativos dirigidos a su grupo de pares (73,74). Lamentablemente, en ninguno de estos trabajos se estudió la resistencia como producto o indicador de impacto. Al aumentar el adiestramiento en farmacoterapia de estudiantes de medicina y paramédicos por medio de la solución de problemas, puede obtenerse un impacto positivo a largo plazo en los hábitos de prescripción. El manual de la OMS (75), que sirve de material de apoyo para la enseñanza a estudiantes de medicina con el método de solución de problemas, ha afectado positivamente la habilidad de recetar de estudiantes de siete facultades de medicina (76).

En los países de recursos limitados, es corriente que los antimicrobianos sean despachados por personas sin autorización ni conocimientos apropiados. En Ghana, en un estudio de 40 centros de salud seleccionados aleatoriamente, solo 8,3% de los despachantes de medicamentos había recibido capacitación formal (77). En otro estudio realizado en África al Sur del Sahara, Bruneton y colaboradores encontraron que los vendedores de medicamentos a menudo recomendaban antimicrobianos que no formaban parte de la lista de medicamentos esenciales, y rara vez le sugerían al paciente que consultara a un médico.

Otra recomendación para mejorar el uso de medicamentos incluye la educación de personas que recetan sin ser médicos y de los que dispensan fármacos. Un estudio que se llevó a cabo en Ghana mostró que las intervenciones educativas dirigidas a los despachantes de medicamentos mejoraban significativamente su uso al aumentar la proporción de frascos bien rotulados y el conocimiento del paciente sobre su medicación (77). En las Filipinas, las intervenciones dirigidas a vendedores de medicamentos mejoró significativamente la calidad de su práctica (79).

Falta de acceso a información

Aun cuando el personal que prescribe ha sido bien capacitado, a menudo no cuenta con información actualizada para tomar decisiones apropiadas en relación con la prescripción, lo cual tiende a generar un uso excesivo de antimicrobianos nuevos y de espectro más amplio. Por el contrario, la falta de información de vigilancia y de normas terapéuticas actualizadas puede llevar a que se prescriban inapropiadamente medicamentos más antiguos que ya no sean eficaces debido a la resistencia microbiana o que se hayan sustituido por productos más nuevos de mayor eficacia en relación con el costo o menos tóxicos.

El uso de normas para la práctica clínica es una estrategia fundamental de gestión en todos los sistemas de salud si se ha de mejorar el diagnóstico y el tratamiento. A pesar de que abundan las normas, se ha mostrado por medio de investigaciones que tales ins-

trumentos tienen poco efecto en la práctica clínica, a no ser que se les dé una difusión activa (80). Hay factores que aumentan la posibilidad de que las normas se adopten, entre ellos, la participación local de los usuarios en la elaboración; la presentación de aspectos clave en la forma de algoritmos o protocolos, y la diseminación como parte de un programa multidimensional que incluya educación interactiva, monitoreo de la aplicación de las normas y refuerzo de los cambios positivos. La combinación de normas nacionales de prescripción y campañas educativas sobre el uso apropiado de antimicrobianos dirigidas a los individuos que prescriben ha logrado cierto éxito en reducir la prevalencia de alguna resistencia microbiana específica (7). Asimismo, las campañas educativas dirigidas a quienes prescriben y a los pacientes con el fin de que reconozcan que no es necesario tomar antimicrobianos para todas las infecciones también han tenido cierto éxito. Una campaña de ese tipo contenía mensajes que alentaban a los padres a que no mandaran a sus hijos al jardín de infantes cuando estaban enfermos, para así reducir la oportunidad de transmitir las infecciones (81).

Falta de medios diagnósticos

La falta de acceso o de utilización de medios diagnósticos apropiados y la tardanza e inexactitud de los resultados de las pruebas llevan al personal de salud a cubrir con la prescripción la posibilidad de que la causa de la enfermedad del paciente sea infecciosa, aunque no sea de hecho así (58). La carencia de pruebas exactas que puedan proporcionar diagnóstico rápidamente en el lugar donde se da la atención de salud representa un problema significativo en el caso de varias enfermedades, y constituye un tema que podría beneficiarse de la investigación en el futuro. El tratamiento empírico de las infecciones que tienen presentaciones clínicas bien definidas posiblemente sea más apropiado que el de aquellas con manifestaciones indiferenciadas, como la malaria, que solo se manifiesta por fiebre. En el último ejemplo, el diagnóstico diferencial puede ser amplio y, por lo tanto, los protocolos de tratamiento empírico deberán ser también amplios, con lo cual aumentan las posibilidades de tratar innecesariamente con antimicrobianos. La elaboración cuidadosa del historial del paciente y el acceso a métodos diagnósticos adecuados permiten limitar el diagnóstico diferencial y dar tratamiento más específico. En un estudio realizado en un distrito de Bangladesh con médicos descalzos se encontró que más de 60% de los pacientes recibía receta para antimicrobianos en los lugares donde no se contaba con servicios de diagnóstico; esta tasa fue más alta que la de otros distritos (82), y los resultados similares a los de otros estudios (83,84). En los países desarrollados, a veces se considera que el tratamiento empírico es más eficaz con respecto al costo que tener que esperar la confirmación de la infección por el laboratorio antes de administrar el tratamiento.

Para ciertas afecciones, como las infecciones respiratorias agudas, la diarrea y la malaria infantiles y las enfermedades de transmisión sexual, se han desarrollado algoritmos de diagnóstico y tratamiento (55,85,86). Estos instrumentos, sustentados por investigaciones detalladas, se han realizado por lo general en zonas de menos recursos, donde la presentación clínica de los pacientes se ha validado con resultados microbiológicos para confirmar la enfermedad. Este método sindrómico es especialmente útil donde la capacidad diagnóstica es limitada, ya que permite por un método racional determinar la necesidad de administrar tratamiento antimicrobiano y elegir el tratamiento más apropiado.

El temor del mal resultado clínico

Es posible que el personal de salud prescriba antimicrobianos en exceso por temor de que el tratamiento del paciente sin ellos dé malos resultados. Hay varias razones que llevan a un aumento de la prescripción de antimicrobianos por seguridad: no hay certeza sobre el diagnóstico, el prestador de servicios de salud no conoce los métodos diagnósticos óptimos, no hay oportunidad de hacer el seguimiento del paciente o se teme que pueda haber acciones judiciales (87,88).

Percepción de las preferencias y demandas del paciente

Las prácticas de prescripción se ven influenciadas significativamente por lo que el prestador de servicios de salud percibe que son las expectativas y demandas del paciente (22,23,58,87,89). Si bien su percepción puede ser equivocada, igualmente puede llevar a perpetuar un ciclo en el que el paciente recibe repetidamente antimicrobianos cuando no son necesarios y, como consecuencia, se crea la idea errada de que es necesario tomar frecuentemente estos medicamentos para la mayoría de sus dolencias, y por esa razón los solicita en exceso (22,90). También es posible que las personas que recetan y las que dispensan medicamentos respondan a los pacientes que demandan presentaciones especiales de antimicrobianos, por ejemplo, cápsulas en vez de tabletas. En algunas culturas se considera que las inyecciones de antimicrobianos son más eficaces que las presentaciones orales, lo cual a su vez tiende a causar un exceso de prescripciones de antimicrobianos inyectables de espectro amplio en circunstancias en que uno oral de espectro limitado habría sido mejor (61).

Con el fin de reducir el regreso de los pacientes a la consulta, Macfarlane y colaboradores usaron un panfleto para educar a los pacientes sobre la tos (23). De los pacientes a los que no se recetó antimicrobianos, los que recibieron el panfleto educativo tenían menos posibilidades de volver a la consulta, pero el resultado no fue estadísticamente significativo. Como técnica para evitar que los médicos se sientan presionados por los pacientes a recetarles antibióticos se ha propuesto re-



trasar la prescripción (45,87). Algunos médicos incluso dicen que han prometido consultas gratuitas a sus pacientes si es que necesitan volver porque no se les recetó un antimicrobiano (87).

Incentivos económicos

Muchos proveedores de atención sanitaria practican su actividad en un medio que proporciona incentivos económicos cuando prescriben o dispensan una mayor cantidad de medicamentos en general o fármacos específicos. Este personal puede tener temor de perder pacientes potenciales e ingresos futuros al no responder a lo que percibe son las demandas de antimicrobianos de parte de los pacientes (91). Es más, en algunos países los prestadores de atención perciben ganancias tanto al prescribir como al dispensar antimicrobianos, de modo que tienen un interés económico de recetar estos medicamentos aún cuando no sean necesarios por razones clínicas. A veces la ganancia es mayor si se recetan productos más nuevos y más caros en vez de los más antiguos y baratos. Se sabe de médicos de países donde los salarios son bajos, que las compañías farmacéuticas pagan comisiones cuando los prestadores usan sus productos (92). También hay incentivos más indirectos, como financiamiento de viajes a reuniones, actividades recreativas o pagos por enrolar participantes en estudios de mercadeo, todas prácticas que pueden influenciar la prescripción. Aun en los sistemas de salud que no tienen incentivos explícitos a la prescripción, tampoco los hay para no prescribir (8).

Idealmente se deben reducir al mínimo los conflictos de interés relacionados con las decisiones terapéuticas de prestadores de atención sanitaria, como el hecho de que los médicos perciban ingresos por dispensar los medicamentos que prescriben o que los farmacéuticos vendan los mismos fármacos que prescriben. Coast y colaboradores y Smith y Coast estudiaron los aspectos económicos de las políticas destinadas a reducir la resistencia a los antimicrobianos (9,93). Estos autores analizan técnicas tales como la regulación (control de las prácticas de prescripción por medio de políticas y normas o aplicación de un límite global a la prescripción de antimicrobianos), permisos (dejar que los médicos receten un número limitado de antimicrobianos por permiso) y recargos económicos (impuestos a la venta de antimicrobianos). El modelo de estos autores sugiere el uso de permisos como método para reducir la resistencia microbiana.

En varios países se ha iniciado el uso de estrategias de reembolso a los prestadores de servicios de salud, que tienen por objeto promover entre los médicos una reducción de la cantidad total de fármacos utilizados y, a menudo, compartir los ahorros así logrados. Como ejemplo de estos métodos se mencionan la capitación con ahorros por concepto de farmacia, retención en un fondo de medicina general (94), y bonos ligados a los presupuestos farmacéuticos. Si bien estas estrategias

pueden reducir el uso inadecuado de antimicrobianos, también podrían reducir su uso correcto. No obstante, varios estudios realizados en Escandinavia señalan que las políticas nacionales sobre antibióticos pueden ser inocuas y eficaces, cuando se instauran conjuntamente con cambios en los métodos de reembolso (95–97).

Presión de los grupos de pares y normas sociales

En estudios de grupos focales los prestadores de servicios de salud han manifestado su preocupación de que si dejan de prescribir antimicrobianos, los pacientes podrían recurrir a otras servicios de salud donde sí pudieran obtener tales medicamentos (91). Además, se podría deducir que el médico que ofrece el medicamento más nuevo (a menudo, el más caro y de espectro más amplio) está mejor informado y, por lo tanto, ofrece la mejor atención.

Es indispensable comprender cuáles son las modalidades de prescripción para determinar dónde se pueden poner en práctica intervenciones para mejorar el uso de antimicrobianos (58).

Las modalidades y el comportamiento relacionados con el uso de antimicrobianos, incluida la influencia de diversas presiones sociales y del paciente, pueden describirse por medio de la aplicación de indicadores y métodos publicados en el manual de la OMS titulado «*How to investigate drug use in health facilities*» (Cómo investigar el uso de medicamentos en los establecimientos de salud) (98). Luego de poner en marcha intervenciones para mejorar el uso de los medicamentos, se pueden usar los mismos indicadores para medir su impacto.

Factores relacionados con el ámbito de trabajo en que se prescriben los antimicrobianos

En una práctica clínica de mucho movimiento, es posible que el prestador de atención de salud no tenga tiempo para explicarle al paciente porqué le recetó antimicrobianos o porqué se abstuvo de hacerlo (99). En estas circunstancias, algunos clínicos pueden pensar que ahorran tiempo si prescriben un medicamento antimicrobiano. También la falta de una consulta de carácter privado afecta el comportamiento relacionado con la prescripción, dado que para hacer el diagnóstico de algunas afecciones, como las infecciones del tracto urinario y las de transmisión sexual, se necesita obtener muestras o especímenes y realizar un examen físico, lo cual no es fácil llevar a cabo en público. Al no contar el personal de salud con oportunidades para dar seguimiento y ver la mejoría del paciente después del tratamiento y la falta de continuidad a la atención médica en general también repercuten en la calidad de la comunicación y en el establecimiento de confianza entre el paciente y el prestador de la atención. En conse-

cuencia, a menudo es más fácil para el paciente y quien lo atiende recetar un medicamento en el primer contacto con el servicio.

Falta de legislación apropiada o de aplicación de la ley

La falta de legislación apropiada, al igual que la existencia de leyes que no se aplican, tiene como consecuencia potencial la proliferación de lugares de venta de antimicrobianos atendidos por personal sin capaci-

tación o malamente adiestrado, lo cual a su vez lleva a un uso excesivo e inadecuado de los medicamentos (véase el Capítulo 5).

Infraestructura inadecuada del suministro de medicamentos

En muchas partes del mundo es difícil para el trabajador de la salud dar el tratamiento antimicrobiano apropiado debido a que carecen de los medicamentos necesarios (100).



CAPÍTULO 3

Hospitales

Intervenciones recomendadas

Gestión

- 3.1 Establecer programas de control de las infecciones nosocomiales con base en las prácticas óptimas vigentes, que asuman la responsabilidad de lidiar eficazmente con la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales y garantizar a todos los hospitales el acceso a tales programas.
- 3.2 Crear en los hospitales comités terapéuticos eficaces que puedan supervisar el uso de antimicrobianos en esas instituciones.
- 3.3 Formular y actualizar periódicamente directrices para el tratamiento y la profilaxis con antimicrobianos, así como formularios antimicrobianos hospitalarios.
- 3.4 Hacer el monitoreo del uso de antimicrobianos, incluidas la cantidad y modalidad de utilización, y remitir los resultados registrados a las personas que prescriben dichos fármacos.

Laboratorios de diagnóstico

- 3.5 Garantizar la disponibilidad de servicios de laboratorio microbiológicos que correspondan al tipo de hospital, por ejemplo, secundario o terciario.
- 3.6 Velar por el desempeño y la garantía de la calidad de las pruebas de diagnóstico, de determinación microbiológica y de sensibilidad de los agentes patógenos fundamentales a los antimicrobianos, e informar oportunamente sobre los resultados.
- 3.7 Garantizar el registro de los datos de laboratorio, de preferencia en una base de datos; el uso oportuno de los datos para elaborar informes clínicos y epidemiológicos útiles para la vigilancia de la resistencia de los agentes patógenos y las infecciones comunes, y la comunicación de los resultados a las personas que prescriben y al programa de control de infecciones nosocomiales.

Interacción con la industria farmacéutica

- 3.8 Controlar y vigilar las actividades de promoción de las empresas farmacéuticas en el medio hospitalario, y velar por que esas actividades proporcionen un beneficio educativo.

Introducción

Los hospitales son un componente sumamente importante del problema mundial que plantea la resistencia a los antimicrobianos. En ellos se encuentra una combinación que incluye a pacientes muy susceptibles, uso intensivo y prolongado de fármacos antimicrobianos e infecciones cruzadas, elementos que contribuyen a las infecciones nosocomiales por agentes patógenos de alta tasa de resistencia a los antimicrobianos, como son los bacilos gramnegativos multirresistentes, los enterococos resistentes a la vacomicina, las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y las infecciones micóticas resistentes. De estas cepas resistentes, ya algunas han pasado del hospital a la comunidad, donde causan infecciones resistentes. El hospital también es el lugar donde los pacientes llegan a tratarse cuando presentan infecciones graves debidas a agentes patógenos resistentes adquiridos en la comunidad, incluso infecciones por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y por *Salmonella* y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes. Con la epidemia de sida, se espera que la prevalencia de estas infecciones aumente, tanto en el hospital como en la comunidad. Así, los hospitales pueden ser tanto el lugar de origen como el reservorio de agentes patógenos de alta resistencia que luego pueden pasar a la comunidad o a otras instituciones de atención de afecciones crónicas.

Control de infecciones

La transmisión de bacterias de alta resistencia en el ámbito hospitalario, llamada también transmisión nosocomial, magnifica el problema de la resistencia microbiana y puede llegar a causar infección de pacientes que no están en tratamiento con antibióticos. También puede darse la transmisión de cepas resistentes entre el personal del hospital y los pacientes, en ambas direcciones. Las prácticas dirigidas a controlar la infección hospitalaria son un factor clave para reducir la transmisión horizontal de la infección en los hospitales (101).

Es común que no se apliquen las prácticas más sencillas de control de infecciones, como el lavado de manos o el cambio de guantes antes y después del contacto con cada paciente (102–105). En algunos casos, especialmente en las zonas de escasos recursos, esta situación puede deberse a la falta de instalaciones adecuadas



para lavarse las manos. Sin embargo, por lo general, el lavado de manos es inadecuado porque no se reconoce su importancia en relación con el control de la infección, las instituciones sanitarias tienen déficit de personal o los trabajadores de salud son olvidadizos. Al margen de la razón, las prácticas deficientes de control de infecciones tienen como consecuencia una mayor difusión de las cepas bacterianas resistentes en el hospital y otras instituciones de salud. Aparentemente, la propagación de la resistencia está aumentando a medida que los pacientes salen más rápido de las salas de cuidados intensivos a las de atención general y de estas a la comunidad, o del hospital a las casas de reposo de ancianos (51,106,107).

Las infecciones también pueden transmitirse por medio de inyecciones o intervenciones quirúrgicas con equipo que no ha sido esterilizado. En un estudio realizado en centros sanitarios de Tanzania se encontró que 40% de las agujas y jeringas estaban contaminadas con bacterias, a pesar de que supuestamente habían sido esterilizadas (61). La descontaminación deficiente o la esterilización del equipo mal hecha puede tener graves repercusiones en la propagación de las infecciones virales, como el VIH (108) y la hepatitis B y C. El uso repetido de agujas y jeringas ha tenido una función importante en la transmisión de las hepatitis virales en los programas de inmunización en algunos países, al igual que entre los usuarios de drogas intravenosas (110–112). Las prácticas que facilitan la transmisión de las infecciones también contribuyen a la propagación de las infecciones resistentes.

La mejor manera de coordinar las actividades relacionadas con el control de infecciones es por medio de un programa activo y eficaz para ese efecto. En el estudio SENIC, realizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) y que incluyó una muestra grande de hospitales de ese país, se mostró que los hospitales que contaban con programas de control de infecciones con vigilancia activa y elementos de control habían sido eficaces en cuanto a reducir las tasas de infección nosocomial (113–115). Se determinó que, en especial, las intervenciones que tenían por objeto educar y motivar al personal y darle información sobre su propio desempeño aumentaban el cumplimiento de la práctica de lavarse mejor las manos (104). Asimismo, se ha demostrado que el uso de barreras a modo de precaución son eficaces para disminuir las tasas de transmisión de las infecciones y, por lo tanto, para reducir el avance de la resistencia. Mayer y colaboradores mostraron que al mejorar el lavado de manos y usar guantes y túnicas, se reducían las tasas de infección (116).

En cuanto al control de la resistencia microbiana en el hospital, la eficacia de los métodos de prevención se ha demostrado principalmente en relación con el manejo de brotes o conglomerados de infecciones resistentes. En tales situaciones se ha visto que las siguientes medidas han dado resultado: poner a determinados pacientes en cohortes; aislar a los pacientes infectados

o hacer uso riguroso de barreras de precaución; dar de alta tempranamente a los pacientes, y modificar el uso de los fármacos antimicrobianos.

Los elementos fundamentales de un programa de control de infecciones eficaz incluyen:

- Desarrollo y aplicación de barreras de precaución apropiadas (lavado de manos, uso de guantes y túnicas) y procedimientos para aislar a los pacientes
- Esterilización y desinfección correctas de suministros y equipos
- Aplicación de técnicas asépticas durante procedimientos médicos y de enfermería
- Adiestramiento del personal de atención de la salud sobre las técnicas correctas de esterilización y los procedimientos de control de infecciones
- Mantenimiento de medidas apropiadas de desinfección y control sanitario en los hospitales, incluso en relación con el aire
- Vigilancia activa de las infecciones y la resistencia a los antimicrobianos, que incluya el análisis de los datos y la retroalimentación al personal que receta y a otro tipo de funcionarios
- Identificación e investigación de brotes o de conglomerados de infecciones

El programa de control de infecciones deberá contar con un director y personal calificados y recursos suficientes para lograr las metas propuestas. El equipo más eficaz de control de infecciones incluye un médico (preferiblemente un infectólogo), un microbiólogo, personal de enfermería especializado en control de infecciones, uno o más farmacéuticos y representantes de la administración hospital, que tengan la responsabilidad de la gestión diaria de los temas relacionados con la resistencia. Es posible aumentar la eficiencia al incluir en el equipo de control de infecciones algunos miembros en común con el comité terapéutico del hospital.

En algunos países a lo mejor resta difícil contar con instalaciones que permitan implantar prácticas óptimas de control de infecciones, como lavatorios y toallas para que el personal pueda lavarse regularmente las manos entre un paciente y otro. No obstante, tales instalaciones son indispensables para controlar la transmisión de infecciones en el hospital. El lavado de manos, las prácticas de aislamiento, la disponibilidad de camas suficientes con espacio entre ellas y una buena ventilación son elementos que el hospital necesita para prevenir la diseminación de bacterias, incluidas las resistentes a los antimicrobianos.

Control del uso de fármacos antimicrobianos en el hospital

Los hospitales proporcionan un medio importante donde los estudiantes pueden aprender las prácticas de prescripción de antimicrobianos. Lamentablemente, a menudo en el ámbito hospitalario estas prácticas no son racionales. En un análisis de 10 estudios sobre prácticas de prescripción en hospitales universitarios en todo el mundo, se encontró que de 41% a 91% del total de prescripciones de antimicrobianos habían sido inapropiadas (117). Las modalidades de prescripción se arraigan y, si no son congruentes con pautas de tratamiento antimicrobiano apropiadas, pueden tener un efecto enorme en la generación de agentes patógenos resistentes y en el rubro farmacia del presupuesto del hospital, si los medicamentos son caros. Para muchos clínicos, la información impresa que proporcionan los representantes de la industria farmacéutica es su fuente corriente de información sobre el uso de antimicrobianos. Tal información tiene menos posibilidades de ser objetiva que las pautas nacionales o regionales de tratamiento (véase el Capítulo 7).

Los antimicrobianos administrados como profilaxis quirúrgica a menudo es una de las razones del uso excesivo de estos fármacos en los hospitales. Varios estudios han señalado en qué circunstancias los pacientes se benefician de esa profilaxis y en cuáles no (118–124), pero la práctica, aun cuando es inapropiada, se sigue utilizando ampliamente. La prolongación de la profilaxis más allá de las 12 ó 24 horas siguientes a la operación sin más indicación que la opinión del cirujano constituye un problema adicional. Las modalidades de prescripción como esta resultan en altas tasas de exposición de los pacientes hospitalizados a los antimicrobianos y potencialmente generan tasas altas de colonización de agentes patógenos hospitalarios resistentes y diarrea asociada con el uso de antibióticos. Las razones anteriores han llevado a utilizar varios métodos para modificar las prácticas de prescripción de antimicrobianos en el medio hospitalario, que tienen por objeto reducir su consumo global y modificar su uso en favor de regímenes que tengan menos posibilidades de fomentar la aparición de cepas resistentes.

Comités terapéuticos hospitalarios

La existencia de un comité terapéutico hospitalario eficaz se considera un elemento fundamental del control del uso de antimicrobianos en los hospitales, a pesar de que los datos publicados a la fecha para avalar esta opinión son pocos, al igual que la información que respalda el impacto de los comités terapéuticos hospitalarios en los países en desarrollo. Sin embargo, en los países desarrollados son bien conocidos los beneficios de contar con tales comités para promover buenos hábitos de prescripción, hacer el monitoreo del uso de medicamentos y contener los costos (125, 126). En consecuencia, se considera que es importante establecer estos

comités. La premisa de que cualquier clínico debe poder usar el fármaco antimicrobiano que considere necesario sin ningún tipo de validación por sus pares no es, por lo general, congruente con el uso óptimo de los antimicrobianos. Todos los clínicos deberían poder justificar la forma en que utilizan estos medicamentos.

A continuación figura una lista de las actividades más importantes que debe desempeñar un comité terapéutico si ha de ser eficaz:

- Elaborar políticas y pautas escritas para el uso apropiado de los antimicrobianos en el hospital, con base en los datos de la vigilancia de la resistencia local. Las políticas deben ser de carácter local, con una contribución amplia y el consenso de proveedores de atención de la salud y microbiólogos.
- Seleccionar antimicrobianos apropiados y abastecer la farmacia del hospital con base en las necesidades clínicas locales.
- Establecer lazos formales con el comité de control de infecciones, preferiblemente con algún miembro en común en ambos comités.
- Definir un programa de análisis del uso de antimicrobianos, que pueda auditar y dar retroalimentación periódicamente a los proveedores de atención, y promover la vigilancia activa de la naturaleza de los antibióticos que se utilizan en el hospital y la cantidad en que se usan.
- Vigilar el uso de antimicrobianos por medio de un sistema de monitoreo de la cantidad en que se usan y en qué indicaciones.

Con respecto al último punto, es importante reconocer las dificultades implícitas en la recolección de estos datos, aparentemente básicos, aun en las mejores instituciones de atención de la salud. No obstante, es indispensable contar con información exacta sobre el uso de antimicrobianos para tomar decisiones racionales al respecto y para interpretar los datos sobre la resistencia. En los sistemas que normalmente recogen datos de prescripción, el análisis de la utilización de antimicrobianos (o auditoría), en combinación con la retroalimentación sobre el desempeño a quienes prescriben, ha pasado a ser una estrategia corrientemente utilizada para influenciar las prácticas de prescripción. El éxito de los programas de auditoría y retroalimentación no es tan claro (127). Los programas de este tipo que usan muestras obtenidas manualmente de los datos de prescripción e indicadores sencillos de desempeño han tenido éxito en cuanto a mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos en algunos países en desarrollo (53). Si bien es posible lograr una disminución de la prevalencia de la resistencia por medio de programas de control, cuando estos se descuidan la prevalencia de los microorganismos resistentes puede aumentar súbitamente de nuevo (128).



Formularios

Los formularios de los hospitales, que consisten en listas de fármacos de uso corriente que el hospital tiene en existencias para los pacientes hospitalizados y de consulta externa, guían procesos paralelos como son la selección de fármacos antimicrobianos y las adquisiciones y suministros, y constituyen un medio para disminuir la prescripción inapropiada de antimicrobianos y reducir los gastos. Cuando los formularios se utilizan conjuntamente con las guías clínicas promueven el uso correcto de los fármacos de preferencia de cada categoría de la lista de antimicrobianos. Los formularios de antimicrobianos deben referirse a las guías clínicas de tratamiento locales o regionales e, idealmente, fundamentarse en la eficacia relativa de los fármacos, datos sobre eficacia en relación con el costo y modalidades locales de resistencia (129), lo cual es muy difícil de lograr en muchos hospitales. En un estudio realizado en los Estados Unidos, donde la mayoría de los hospitales habían implantado el uso de formularios con el fin de disminuir los costos de los antimicrobianos, se encontró que en muchos hospitales los gastos habían aumentando, en general debido a la farmacoresistencia (130). A pesar de que ciertos autores han señalado que el uso de formularios hospitalarios de carácter restrictivo podría contribuir a la selección de bacterias resistentes al limitar y concentrar las presiones selectivas, son pocos los datos que avalan ese punto de vista (131). En resumen, los formularios sirven para evitar el mantener existencias innecesarias de muchos antimicrobianos cuyo espectro se duplica y para reforzar la importancia de que el personal clínico tenga un buen conocimiento de un número apropiado de fármacos antimicrobianos. No obstante, la eficacia específica de contar con un formulario para reducir la generación de resistencia a los antimicrobianos no se conoce claramente.

Rotación de los antibióticos

Se ha señalado la rotación de los antimicrobianos dentro de una institución de atención de la salud como una intervención que podría disminuir la resistencia a los medicamentos. La táctica consiste en alternar clases de antimicrobianos del formulario cada par de meses lo cual, en teoría, reduciría la presión selectiva de una clase de antimicrobianos (132). No obstante, en un análisis reciente de los trabajos sobre el tema, no hubo pruebas de que la rotación redujera la resistencia a los antimicrobianos (133). Es posible que la rotación afecte la resistencia solo de manera transitoria y que, en última instancia, solo sirva para remplazar un problema de resistencia con otro de la misma naturaleza (134).

Uso de guías para la práctica o el tratamiento clínico

Las guías para la práctica clínica (80) pueden mejorar las decisiones que se tomen y, como consecuencia, la

atención del paciente. Deben elaborarse en el ámbito local o regional e incluir un aporte variado, reflejar consenso y utilizar información de la vigilancia local, donde sea posible. Los programas que utilizan guías clínicas dan mejores resultados cuando se llevan a cabo con otras intervenciones, como la educación y la evaluación por pares, que cuando se aplican por sí solos (135). En un estudio de observación realizado en un hospital que contaba con un sistema computarizado de guías de práctica clínica que estimulaba el uso apropiado de antimicrobianos se mostró que las tendencias de las modalidades de resistencia de ciertas infecciones adquiridas en el hospital se estabilizaron en un período de siete años (136). En otro estudio se notó una disminución en un tipo de resistencia al aplicar controles sobre ciertos agentes antiinfecciosos; sin embargo, hubo un aumento de la resistencia a otros antimicrobianos sobre los cuales no se había impuesto ningún control; a esto se refiere el efecto de “apretar el globo” (137). Aún así, las guías de tratamiento son un instrumento útil, especialmente en los países de escasos recursos, donde sirven para simplificar los protocolos de tratamiento y limitar la variedad de antimicrobianos que las farmacias tienen en existencias. Es necesario que las guías de tratamiento se elaboren con mucha atención y que su aplicación se analice periódicamente, ya que el beneficio que proveen depende de que los datos de la vigilancia de la resistencia sean exactos y estén actualizados, al igual que la información sobre el resultado de los tratamientos.

Otras técnicas para controlar o modificar la utilización de antimicrobianos en el hospital

Ya se ha sometido a prueba una variedad de instrumentos innovadores para guiar la prescripción y dispensación de antimicrobianos, de los cuales algunos han mostrado su utilidad para modificar el uso de estos fármacos en el hospital. Los formularios para ordenar medicamentos han tenido un éxito relativo, vale decir, en algunos hospitales han mejorado los hábitos de prescripción, pero en otros no ha sido así (138–140). Otras formas de reducir el uso innecesario de antimicrobianos son las que utilizan un consultor para revisar automáticamente la utilización de ciertos fármacos o la suspensión automática del medicamento en un plazo predeterminado (46). Sin embargo, estas medidas de control requieren mucha mano de obra o registros farmacéuticos computarizados y relativamente complejos, ambas condiciones que a menudo no están presentes.

Intervenciones integradas

Se ha propuesto la aplicación de métodos multidisciplinarios e integrados para reducir el uso de medicamentos antimicrobianos en los hospitales (105,141–143). Tanto administradores de hospital, como clínicos, infectólogos, encargados del control de las infecciones, microbiólogos, epidemiólogos clínicos

y farmacéuticos hospitalarios tienen que aportar a esta causa, pero la coordinación de su función es fundamental. Las actividades que habrán de desempeñar incluyen: seleccionar el formulario de medicamentos; elaborar guías con base en los formularios; llevar el monitoreo del uso de los fármacos y evaluarlo; vigilar y notificar las modalidades de resistencia bacteriana; detectar a los pacientes infectados con microorganismos resistentes y darles el tratamiento que corresponda, y promover y vigilar las prácticas básicas de control de infecciones (143). También habrá que considerar la interacción con la industria farmacéutica, incluso el control apropiado del acceso de los representantes de dicha industria al personal clínico y el monitoreo de los programas educacionales auspiciados por la industria para los proveedores de atención de la salud. Las políticas de control del uso de antimicrobianos aplicadas en combinación con prácticas de higiene y educación han servido para reducir la resistencia a dichos fármacos en algunas instituciones (144,145). Sin embargo, en un estudio se encontró que cuando la educación del personal que receta antimicrobianos se llevaba a cabo junto con la aplicación de políticas de control de esos fármacos en el hospital, disminuía el gasto en antimicrobianos y mejoraba la prescripción, pero los cambios de la resistencia eran limitados (146).

El laboratorio de microbiología y la resistencia a los antimicrobianos

Cuando los datos del laboratorio de diagnóstico se retrasan o son errados, se provoca una extensión del tratamiento antimicrobiano empírico (véanse también los Capítulos 2 y 5). El laboratorio de microbiología del hospital desempeña una función importante en cuanto a detectar y vigilar la resistencia a los antimicrobianos, ya sea en el hospital o en la comunidad. Con el fin de guiar la selección del tratamiento apropiado, el laboratorio debe poder realizar pruebas de alta calidad para determinar el tipo de infección de que se trata y su sensibilidad a los antimicrobianos. Para ello es indispensable contar con personal adiestrado, suministros

apropiados, materiales y equipo y un sistema de control de calidad interno y procedimientos de garantía de calidad con control externo. El laboratorio debe producir y difundir los datos de la vigilancia local tanto de los agentes patógenos o síndromes predominantes como de sus modalidades de resistencia a los antimicrobianos. También debe funcionar muy de cerca con el personal de control de infecciones del hospital, con el comité terapéutico y con los proveedores de atención, con el fin de que se sometan a prueba los antimicrobianos apropiados y se notifiquen los resultados para así poder detectar brotes o infecciones poco comunes y determinar las tendencias de la resistencia. Existen algunos programas computarizados, como WHONET, que facilitan el análisis e intercambio de información (147). De acuerdo con la disponibilidad de recursos, el laboratorio también podría realizar algunas pruebas especializadas, por ejemplo, tipificación molecular de las cepas bacterianas, como apoyo a la investigación epidemiológica.

Interacción entre el hospital y la comunidad

A su egreso del hospital, es posible que los paciente aún estén colonizados o infectados con bacterias resistentes adquiridas en el nosocomio. Por lo general, si el paciente está sano y ha egresado del hospital, no se requiere mayor acción en estos casos. Sin embargo, este es un mecanismo por el cual los agentes patógenos altamente resistentes de origen nosocomial se distribuyen ampliamente en la comunidad. La mayor preocupación surge cuando esos pacientes se transfieren a instituciones de tratamiento de pacientes crónicos, donde se ha mostrado que los primeros son la fuente de cepas que más tarde se propagan por todo el establecimiento. En esos casos, es decir, cuando un paciente que aún está colonizado o infectado con agentes patógenos resistentes se transfiere a otra institución, deberá darse esta información a este último establecimiento para que se tomen las medidas de precaución que corresponda.



Administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano

Este tema se ha tratado en reuniones de consulta específicas, de las cuales surgieron «WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food» (Los principios mundiales de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos en los animales destinados al consumo humano).^{*} En ese documento se encuentra una descripción completa de todas las recomendaciones, las cuales se resumen a continuación:

Intervenciones recomendadas

Resumen

- 4.1 Hacer obligatoria la prescripción de todos los antimicrobianos que se utilizan en la lucha contra las enfermedades de los animales destinados al consumo humano.
- 4.2 Si no se dispone de una evaluación de su inocuidad para la salud pública, habrá que interrumpir o reducir paulatinamente la administración de fármacos para estimular el crecimiento en los casos en que tales productos se utilicen también para el tratamiento de seres humanos.
- 4.3 Crear sistemas nacionales de vigilancia de la administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano.
- 4.4 Evaluar la inocuidad de los antimicrobianos antes de otorgar las licencias. La evaluación deberá caracterizar la resistencia potencial a los medicamentos de uso humano.
- 4.5 Llevar a cabo la vigilancia de la resistencia para detectar nuevos problemas de salud y tomar medidas correctivas para proteger la salud humana.
- 4.6 Formular directrices dirigidas a los veterinarios a fin de reducir la administración excesiva e indebida de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano.

Introducción

La administración de antimicrobianos a los animales de consumo humano puede afectar la salud de la gente debido a la presencia de residuos de fármacos en los alimentos y, especialmente, por la selección de bacterias resistentes en los animales. Las consecuencias de esa selección incluyen:

- El aumento del riesgo de que se transmitan agentes patógenos resistentes a las personas por contacto directo con los animales o a través del consumo de agua o alimentos contaminados.
- La transferencia de genes resistentes de la flora bacteriana animal a la humana.

Los datos indican que cada vez más el uso inapropiado de antimicrobianos constituye un riesgo emergente a la salud pública (148–151).

Los factores que inciden en la aparición de resistencia a los antimicrobianos en los animales de consumo humano y en la industria agropecuaria aparentemente son similares a los que causan resistencia entre los seres humanos, es decir, el problema no se comprende bien y hay falta de capacitación sobre las guías de uso apropiado y los efectos del uso inadecuado de antimicrobianos en la resistencia. Estas carencias afectan tanto a productores agropecuarios como a las personas que prescriben y dispensan antimicrobianos de uso veterinario.

El uso de antimicrobianos en relación con los animales tiene tres formas: como profilaxis, tratamiento y promoción del crecimiento. Como un todo, la mayor cantidad de antimicrobianos se utiliza como suplemento alimentario corriente para profilaxis y promoción del crecimiento agregado a la alimentación de rebaños y aves de corral. Así, un gran número de animales resulta expuesto a dosis frecuentes de antimicrobianos en dosis subterapéuticas, al margen de su estado de salud (152). Es más, la falta de servicios de diagnóstico y la percepción de que su costo es alto lleva a que gran parte del uso de antimicrobianos en animales sea empírico y no tenga como fundamento pruebas de laboratorio que demuestren la presencia de enfermedad. Cuando se crían animales, incluso aves, en rebaños o manadas en granjas o fincas, la identificación de unos pocos casos de enfermedad lleva a que se de tratamiento a todos los animales para evitar la propagación de la infección y las pérdidas consiguientes. Obviamente esta situación es muy distinta a la mayoría de los casos de enferme-

^{*} http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html



dad humana en las que las decisiones, por lo general, giran en torno al tratamiento de un individuo y no del tratamiento empírico de todo un grupo de población. Además de lo anterior, en algunos países, 40% o más del ingreso de los veterinarios está constituido por la venta de medicamentos, de modo que no hay incentivos para limitar el uso de antimicrobianos (153,154).

Al igual que en la medicina humana, la aplicación deficiente e inadecuada de los mecanismos de regulación del suministro de antimicrobianos contribuye a su uso excesivo e inapropiado. Las discrepancias entre las exigencias de las regulaciones y las prácticas de prescripción y dispensación de antimicrobianos de uso animal son aún más graves que en la medicina humana (155). Además, por lo general, los antimicrobianos utilizados para promover el crecimiento ni siquiera se consideran medicamentos y, por ende, no tienen licencia o solo requieren licencia como aditivo alimentario. Por otra parte, en algunos medios la garantía de calidad de la manufactura es deficiente y, como consecuencia, el suministro de medicamentos es de una calidad inferior a los criterios establecidos. Las prácticas de la industria farmacéutica de mercadeo de antimicrobianos de uso terapéutico, profiláctico o para promover el crecimiento de animales influyen las modalidades de prescripción y el comportamiento de veterinarios, productores de forraje y productores agropecuarios.

Se calcula que en América del Norte y Europa, 50% del tonelaje de toda la producción de antimicrobianos se usa en animales de consumo humano, incluidas las aves (156). El aumento de la intensidad de la producción cárnica en condiciones de hacinamiento industrializado contribuye a un mayor uso de antimicrobianos en dosis subterapéuticas para promover el crecimiento, como profilaxis para prevenir enfermedades y en dosis terapéuticas como tratamiento administrado a los animales con infecciones. Es más, se desconoce el impacto de los metabolitos antimicrobianos y los medicamentos no metabolizados que se liberan al ambiente por aguas negras.

Uso de antimicrobianos para promover el crecimiento

Algunos antimicrobianos, especialmente los que se usan contra las bacterias grampositivas, se asocian con un aumento de la tasa de crecimiento animal cuando se administran en cantidades subterapéuticas en la alimentación de los animales de consumo humano. El mecanismo de acción de este efecto no está claro. Sin embargo, estos medicamentos también alteran la flora intestinal de los animales expuestos de modo que a menudo contienen bacterias resistentes al antimicrobiano usado. Cuando los antimicrobianos usados como promotores del crecimiento son de una clase similar a la de los fármacos que se usan en medicina humana, las bacterias resistentes de los animales a menudo también son resistentes (resistencia cruzada) a antimicrobianos importantes de uso humano (157). La

Unión Europea recientemente prohibió el uso de cinco promotores del crecimiento (bacitracina, tilosina, espiramicina, virginiamicina y avoparcina [similar a la vancomicina]) por temor a la resistencia cruzada (158, 159).

Hay información científica bastante fuerte que señala que la administración de avoparcina a animales contribuye a aumentar la reserva de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) (160,161). Sin embargo, no está tan claro en qué grado la reserva genética animal contribuye a la prevalencia de colonización e infección por enterococos resistentes a la vancomicina en humanos. Estos microorganismos son la causa de infecciones graves, especialmente entre pacientes hospitalizados con compromiso de su sistema inmunitario. Las infecciones por ERV son difíciles de curar debido a que las opciones de tratamiento eficaz son limitadas y, en consecuencia, se asocian con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. También preocupa el hecho de que los genes de la resistencia a la vancomicina puedan pasar de cepas de enterococos a otras bacterias, como *Staphylococcus aureus*, para la cual la vancomicina constituye uno de los tratamientos de última instancia.

En algunos estudios realizados en Dinamarca se ha mostrado que, al prohibir la administración de avoparcina a los animales, se logra una disminución de la prevalencia de ERV en aves y cerdos (164,165). Asimismo, en Alemania y los Países Bajos se han hecho estudios que señalan que la prohibición de la avoparcina ha logrado reducir la prevalencia de ERV entre individuos sanos de la comunidad (164,165). En 1987, en Suecia se prohibió la administración de promotores del crecimiento al ganado y a las aves de corral y, en cambio, se concentraron las intervenciones en la aplicación de métodos de prevención de las infecciones que no usan antimicrobianos y en el uso terapéutico prudente de tales medicamentos. Como consecuencia de estas medidas, el consumo nacional de antimicrobianos ha disminuido alrededor de 50% (166,167). Más aún, en Suecia, la prevalencia de la resistencia microbiana de bacterias patógenas aisladas de animales se ha mantenido establemente baja desde 1985 (168).

Uso de antimicrobianos y su efecto en los agentes patógenos transmitidos por la sangre como *Salmonella* y *Campylobacter* spp.

Las especies no tifoideas de *Salmonella* y la especie *Campylobacter jejuni* se encuentran entre las causas más comunes de diarrea bacteriana en la gente. Estas especies generalmente se transmiten a las personas por los alimentos o por contacto directo con animales (169). Los datos disponibles demuestran que la administración de antimicrobianos a los animales causa selección de la resistencia entre las especies no tifoideas de *Salmonella* y así reduce la eficacia de los tratamientos disponibles (170–172). Existe un ejemplo reciente en relación con un clon de *Salmonella typhimurium*

DT104, cuya prevalencia se ha comenzado a observar en muchos países (Alemania, el Reino Unido y los Estados Unidos) y es resistente a los agentes antimicrobianos de uso común, incluso ampicilina, tetraciclina, estreptomycin, cloranfenicol y sulfonamidas (171,173, 174). También se ha registrado multifarmacoresistencia entre otras especies de *Salmonella* (175).

Después de que se introdujera el uso de fluoroquinolonas para animales destinados al consumo humano se ha observado la aparición de serotipos de *Salmonella* con susceptibilidad reducida a esos fármacos en varios países, como Alemania, España, la Federación Rusa, Francia, Irlanda, los Países Bajos y el Reino Unido (176–178). Hay muy poca información de la repercusión de este tipo de resistencia en la salud humana, no obstante, las consecuencias potenciales son causa de preocupación. Esta preocupación ha sido respaldada por un brote reciente de *S. typhimurium* DT104 resistente a las quinolonas en Dinamarca, que culminó con la hospitalización de los pacientes debido a fracasos del tratamiento (179).

La administración de fluoroquinolonas a las aves de corral se ha asociado con un aumento impresionante de la prevalencia de aislamientos de *Campylobacter jejuni* resistente a esos fármacos, tanto entre las aves de corral como en la carne de pollo y entre personas infectadas (180–182). Antes de que se administraran fluoroquinolonas a las aves de corral, no se habían notificado cepas resistentes en individuos sin exposición anterior a esos agentes infecciosos (178,183). Dado el amplio espectro antibacteriano de las fluoroquinolonas, estos fármacos a menudo se usan para el tratamiento empírico de las infecciones gastrointestinales de pacientes graves o con compromiso de su sistema inmunitario. La resistencia a las fluoroquinolonas de cepas de *Campylobacter* spp. se asocia con una tasa más alta de fracaso del tratamiento clínico que en el caso de las cepas susceptibles cuando se usan fluoroquinolonas para el tratamiento de la enfermedad (184–186). Un análisis reciente realizado por la Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos contiene más información sobre este tema (187).



Gobiernos nacionales y sistemas de salud

Intervenciones recomendadas

Sensibilización y acción intersectorial

5.1 Declarar prioridad nacional la contención de la resistencia a los antimicrobianos.

- Crear un grupo de trabajo intersectorial nacional (integrado por profesionales de la salud, veterinarios, peritos agrónomos, representantes de la industria farmacéutica, del gobierno y de los medios de comunicación, consumidores y otras partes interesadas) para sensibilizar acerca de la resistencia a los antimicrobianos, organizar el acopio de datos y supervisar a los grupos de trabajo locales. Por razones prácticas, es posible que estos grupos de trabajo tengan que ser gubernamentales y que reciban información de numerosos sectores.
- Asignar recursos para promover que se lleven a cabo intervenciones para contener la resistencia, incluso las que llevan al uso adecuado de medicamentos antimicrobianos, el control y la prevención de las infecciones y las actividades de investigación.
- Elaborar indicadores para el monitoreo y la evaluación de los efectos de la estrategia para contener la resistencia a los antimicrobianos.

Reglamentación

- 5.2 Establecer un sistema de registro eficaz de los lugares donde se dispensan fármacos antimicrobianos.
- 5.3 Exigir receta médica para obtener medicamentos antimicrobianos, salvo en circunstancias especiales en las que podrían dispensarse por recomendación de otros profesionales de la salud que hayan recibido capacitación con ese fin.
- 5.4 Relacionar la condición de fármaco que requiere receta médica con los reglamentos que rigen la venta, el suministro, la dispensación y las actividades de promoción autorizadas de los agentes antimicrobianos, y establecer mecanismos que le faciliten al personal de salud el cumplimiento de las disposiciones y sistemas para vigilarlo.

5.5 Velar por que únicamente se autorice la venta de los antimicrobianos que cumplan con las normas internacionales de calidad, inocuidad y eficacia.

5.6 Obligar por medios legales a que los fabricantes reúnan datos sobre la distribución de antimicrobianos (incluidas la importación y la exportación) e informen al respecto.

5.7 Crear incentivos económicos para un uso adecuado de los antimicrobianos.

Políticas y directrices

5.8 Elaborar y actualizar constantemente pautas nacionales de tratamiento con antimicrobianos y fomentar su aplicación.

5.9 Establecer una lista de medicamentos esenciales que se ajuste a las pautas nacionales modelo de tratamiento y garantizar el acceso a los medicamentos y su calidad.

5.10 Aumentar la cobertura de inmunización y potenciar otras medidas para la prevención de enfermedades, de modo que se reduzca la necesidad de usar antimicrobianos.

Educación

5.11 Aprovechar al máximo, y mantener la eficacia, de la lista de medicamentos esenciales y de las pautas modelo de tratamiento mediante programas educativos para profesionales de la salud, estudiantes de medicina y de posgrado. El contenido de los programas deberá incluir la importancia de usar los antimicrobianos debidamente y de contener la resistencia a dichos medicamentos.

5.12 Garantizar que las personas que prescriben antimicrobianos tengan acceso a la documentación autorizada sobre la prescripción de cada fármaco específico.

Vigilancia de la resistencia, uso de los antimicrobianos y carga de morbilidad

5.13 Designar o crear laboratorios de referencia microbiológica para coordinar una vigilancia eficaz y epidemiológicamente acertada de la resis-



tencia de los agentes patógenos comunes a los antimicrobianos, tanto en la comunidad como en hospitales y otros servicios de atención de la salud. Estos laboratorios deberían, por lo menos, cumplir los requisitos de la recomendación 3.6.

- 5.14 Adaptar y aplicar los sistemas modelo de la OMS para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y garantizar que los datos se proporcionen al grupo especial de trabajo nacional e intersectorial, a las autoridades encargadas de las pautas modelo de tratamiento nacionales y de las políticas en materia de medicamentos y a quienes recetan los fármacos.
- 5.15 Establecer sistemas para la vigilancia del uso de antimicrobianos en los hospitales y en la comunidad, y relacionar los resultados así obtenidos con los datos sobre la resistencia y la vigilancia de las enfermedades.
- 5.16 Establecer sistemas de vigilancia de los principales síndromes y enfermedades infecciosas, según las prioridades del país, y vincular esta información con otros datos de la vigilancia.

Introducción

Con el fin de hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos, debe darse prioridad al tema en el programa nacional. Los gobiernos nacionales y los sistemas de atención de la salud pueden limitar considerablemente la generación de resistencia a los antimicrobianos por medio de legislación y políticas que regulen el desarrollo, autorización, distribución y venta de los agentes antimicrobianos. La reglamentación sanitaria y farmacéutica puede moldear la forma en que se usan esos medicamentos. La estructura reglamentaria básica incluye el otorgamiento de licencias profesionales, la capacidad de prescribir y despachar medicamentos, el registro de los fármacos, la calidad de los productos, el precio y la circulación de los medicamentos en el sistema de suministros. Si bien la reglamentación farmacéutica es un instrumento poderoso, su aplicación, con el fin de influenciar las modalidades de resistencia a los antimicrobianos, puede ser un arma de doble filo, ya que puede tener efectos esperados e inesperados. Por ejemplo, la aplicación activa de la reglamentación que impide la venta de antimicrobianos sin receta en farmacias y otras tiendas puede reducir el uso innecesario de estos medicamentos; al mismo tiempo, puede reducir el acceso a tratamiento adecuado, especialmente entre los pobres. Los efectos inesperados de la reglamentación deben analizarse cuidadosamente antes de su aplicación y vigilarse durante la misma.

Los gobiernos nacionales también tienen la responsabilidad de coordinar las redes de vigilancia y de dirigir las acciones de educación destinadas a mejorar la comprensión del uso apropiado de los antimicrobianos.

Legislación gubernamental y autorización de los fármacos

Autorización de la comercialización

Muchos países cuentan con legislación que exige que para todos los productos medicinales haya que obtener autorización antes de lanzarlos al mercado. Esta autorización o licencia normalmente se otorga luego de que la entidad pertinente del gobierno realiza un análisis detallado de los datos que provee quien la solicita; a veces también se solicita la opinión de uno o más grupos de expertos. En otros países se puede conseguir la autorización para un medicamento nuevo con base en su aprobación anterior en otros países, como los Estados Unidos o el Reino Unido. Sea cual sea el procedimiento, lo fundamental es que los datos avalen la calidad, inocuidad y eficacia del producto (188,189). El uso de antimicrobianos que no cumplen con criterios apropiados en esas tres categorías repercute en la salud humana y en la resistencia a tales medicamentos.

Calidad

El control de calidad de los agentes antimicrobianos, al igual que el de todos los productos medicinales, es fundamental para administrar a los pacientes las dosis correctas, es decir, las que han mostrado su eficacia e inocuidad en ensayos clínicos (188–190). Los agentes antimicrobianos que contienen menos de la dosis estipulada pueden producir un menor nivel de circulación del fármaco, lo cual, a su vez, puede llevar a un fracaso del tratamiento y a la selección de cepas resistentes. El uso de productos falsificados puede tener el mismo efecto anterior, ya que corrientemente no contienen o tienen solo una pequeña cantidad del compuesto activo que figura en la etiqueta del producto e incluso pueden contener ingredientes activos completamente distintos. En 1991, la Oficina de Inteligencia de Falsificaciones calculó que los productos falsificados constituían el 5% del total del comercio mundial y que probablemente en relación con los productos farmacéuticos ese porcentaje era aún más alto, dada la facilidad con que se transportan (191). Cuando los productos contienen fármaco en exceso, es posible que la concentración en el cuerpo se asocie con efectos adversos; también puede llevar a una alteración de la flora intestinal normal y a un aumento del riesgo de superinfecciones, como las causadas por enfermedades micóticas y la enterocolitis por *Clostridium difficile*.

Es indispensable contar con inspecciones gubernamentales de las plantas manufactureras de fármacos para verificar que se cumplen las Prácticas Adecuadas de Fabricación y otorgar certificación por períodos determinados, así como también las especificaciones de los productos, según lo acordado cuando se extendiera la licencia. La inspección es importante además para determinar que se eliminan del mercado los medicamentos no autorizados. Los controles estrictos para limitar la importación y exportación de medicamentos solo a

los productos y marcas que han sido inspeccionados y aprobados puede ayudar a reducir el riesgo que crean los productos de menor calidad y los falsificados.

Inocuidad y eficacia

El alcance y la calidad de los datos que avalan la inocuidad y eficacia de los medicamentos nuevos están, principalmente, dados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, la Comisión Europea y el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón (188,189,192). Los reglamentos individuales emitidos por estas tres entidades, junto con la actividades de la Conferencia Internacional sobre Armonización [de los Requisitos Técnicos Aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas] (193) han tenido una fuerte influencia tanto en el contenido como en la conducción de programas preclínicos y clínicos de desarrollo de productos farmacéuticos. Los documentos o antecedentes que cumplen con esos criterios internacionales por lo general se aceptan en el mundo entero, aunque en algunos casos puede haber otros requisitos locales. De este modo, todos los países pueden beneficiarse de programas de desarrollo de medicamentos de alta calidad, que pueden determinar mejor la inocuidad y eficacia de los fármacos nuevos. De hecho, la aparición de resistencia en relación con un antimicrobiano en particular podría considerarse un evento adverso, no obstante, la reglamentación vigente y las entidades que emiten las licencias no lo ven así.

Los países que no cuentan con un sistema que les permita determinar la inocuidad y eficacia de los medicamentos antes de otorgarles licencia corren el riesgo de recibir fármacos menos eficaces y con un grado de toxicidad inaceptable; asimismo, podrían tener un mayor ingreso de medicamentos falsificados en el mercado. La creación de Planes de Intercambio de Informes de Evaluación ha permitido determinar la inocuidad y eficacia de los fármacos antimicrobianos en los países de menos recursos. Los países que participan en este programa pueden solicitar informes farmacéuticos, clínicos y preclínicos detallados elaborados por autoridades reguladoras de otros países. La red de Informe de Evaluación de Productos y los arreglos de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales constituyen ejemplos de programas por medio de los cuales los países pueden contar con información que les sirva para tomar decisiones. Además, las asociaciones regionales de entidades reguladoras, como AFDRAN de África, han contribuido en muchos países a aplicar criterios y requisitos similares para la aprobación de fármacos.

Información para la prescripción

Cuando existen procedimientos formales para dar licencia a los medicamentos, el contenido de la información para otorgar la licencia también requiere la aprobación de las autoridades correspondientes. Los re-

quisitos para armonizar el contenido básico que debe tener la información mínima sobre la prescripción y para notificar datos sobre la inocuidad de los fármacos han dado origen a las planillas fundamentales que producen varias compañías farmacéuticas (194,195). Estas planillas, que proporcionan información mínima sobre la prescripción, incluidas las contraindicaciones, advertencias y reacciones adversas potenciales, deben ponerse al alcance de los usuarios en todos los países donde se comercializará el producto. Sin embargo, es posible que en algunos casos, especialmente el de las grandes empresas multinacionales, sea difícil controlar periódicamente que se cumple con el uso de las planillas en todas las regiones o exigir que sus oficinas regionales o nacionales adopten en su totalidad los criterios corporativos. Por otra parte, en aquellos países donde no se cuenta con reglamentación que garantice la disponibilidad de información sobre la prescripción para el personal de salud que emite las recetas y para los usuarios, los primeros no tendrán acceso a información objetiva sobre los fármacos antimicrobianos o su acceso será muy limitado (véanse también los Capítulos 2 y 7).

La información sobre la prescripción debe especificar claramente los tipos de infección para los cuales el medicamento ha mostrado, por medio de ensayos clínicos, ser eficaz e inocuo; de lo contrario, se podría estar estimulando su utilización para tratar afecciones en relación con las cuales aún no ha sido estudiado. Como ejemplo se puede citar la expresión “infección del tracto respiratorio inferior”, en vez de especificar el tipo de neumonía o bronquitis estudiado. Por lo tanto, si no se presta mucha atención a los detalles y las traducciones, se corre el riesgo de que aun la información aprobada pueda, sin querer, estimular el uso inapropiado de los antimicrobianos.

La información impresa que acompaña al producto por lo general recomienda esquemas de dosis que han mostrado su eficacia en ensayos clínicos específicos para cada indicación. Los esquemas de tratamiento óptimos para las diversas afecciones son importantes, dado que garantizan que el fármaco se administra en la dosis correcta por la duración apropiada, lográndose así su máximo potencial curativo y reduciéndose al mínimo el riesgo de toxicidad. Posiblemente los esquemas de dosis más bajas produzcan menos toxicidad; sin embargo, pueden generar concentraciones insuficientes del fármaco en el sitio de la infección para lograr la erradicación bacteriana y, en consecuencia, podría estimular la aparición de resistencia entre el agente patógeno objeto del tratamiento. Por el contrario, los esquemas de dosis altas pueden afectar la flora normal del huésped y aumentar la posibilidad de que sufra infecciones graves, como las causadas por agentes patógenos nosocomiales altamente resistentes. Los ensayos clínicos realizados para avalar la aprobación de un antimicrobiano, por lo general, se diseñan para demostrar que es equivalente a otro comparable para el que ya se ha obtenido la licencia. Como resultado, hay la



tendencia a utilizar dosis que a lo mejor son innecesariamente altas o por una duración más larga con el fin de evitar fallas del tratamiento (196–198). Las empresas farmacéuticas a menudo no tienen interés de realizar ensayos clínicos para probar una variedad de dosis y esquemas de tratamiento con el nuevo medicamento, debido al costo de los estudios y al riesgo de no poder cumplir con las exigencias que la reglamentación específica (199). En los ensayos clínicos, los esquemas de dosis se eligen frecuentemente por comparación de la farmacocinética del medicamento en el ser humano con la susceptibilidad *in vitro* de los agentes patógenos objeto del tratamiento. Se están utilizando cada vez más las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos nuevos en estudios preclínicos, con el fin de predecir los esquemas de dosis óptimos para el ser humano (200–202). Este método no reemplaza los ensayos clínicos. No obstante, la industria farmacéutica y los entes reguladores han reconocido que puede dar beneficios en cuanto a reducir el riesgo de seleccionar microorganismos resistentes a los medicamentos.

Legislación: control del suministro, distribución y venta de fármacos

En algunos países no existe la capacidad de controlar el suministro, distribución y venta de los medicamentos. Es más, en muchas regiones el control al acceso del público a los antimicrobianos es mínimo y estos se pueden comprar libremente y sin receta (34,203). También hay grandes diferencias internacionales entre los tipos de comercios que dispensan medicamentos de los que exigen receta y de los que se pueden comprar sin ella, así como el tipo de establecimiento que es necesario registrar con el gobierno. En los lugares que cuentan con legislación adecuada para otorgar licencia a los productos medicinales, existe, por lo general, un sistema de clasificación legal que determina la forma de venta del medicamento, su suministro y dispensación. En estos casos, casi siempre los agentes antimicrobianos se venden exclusivamente con receta, y se dispensan de manera restringida a los comercios registrados que tienen personal idóneo (204). No obstante, en realidad, el grado de aplicación de las leyes que regulan el expendio de medicamentos y las multas a su violación varían enormemente de un país a otro. Por ejemplo, en la Unión Europea, la venta de todos los agentes antibacterianos sistémicos, por ley, exige receta; sin embargo, estos medicamentos pueden comprarse sin prescripción en las farmacias de varios estados miembros de la Unión (205), al igual que en muchos países de escasos recursos (59,129,206). En un estudio de las boticas de Nairobi se encontró que 64% de los boticarios vendían antimicrobianos sin receta médica, de las cuales la mayoría se venden en cursos de tratamiento incompletos a solicitud del paciente (207). Asimismo, en una aldea rural de Bangladesh, se mostró que 95%

del total de medicamentos vendidos en las farmacias se obtenían sin receta de un médico graduado y que un tercio de las ventas era por concepto de antimicrobianos (208). La relación entre la aplicación deficiente de la reglamentación que rige la venta de antimicrobianos y el uso inapropiado de esos fármacos es casi universal.

Aunque por lo general el costo de los antimicrobianos corre por cuenta del paciente, hay lugares donde ese gasto puede ser menor que el costo combinado de una consulta (el tiempo que toma, la distancia y el tiempo de espera en un establecimiento que atiende gran número de pacientes) y el arancel del médico. En consecuencia, según el tipo de estructura y financiamiento de los servicios de salud nacionales, la imposición de restricciones a la venta de antimicrobianos solo con receta podría reducir el acceso de muchos pacientes a dichos fármacos, aun cuando efectivamente los necesiten. Por otro lado, el hecho de exigir una receta para obtener agentes antimicrobianos da la oportunidad de convencer al paciente de que no los use cuando no sea necesario y de que un trabajador de la salud idóneo elija el medicamento y el régimen de tratamiento. Esta circunstancia que se presenta para hacer una intervención podría ayudar a reducir el uso inapropiado de los antimicrobianos, especialmente cuando va acompañada de un programa educativo sobre el uso correcto de esos fármacos (véase el Capítulo 2).

Ya sea que se imponga la receta para la obtención de antimicrobianos o no, la legislación que limita la venta de estos fármacos exclusivamente a comercios registrados permite llevar una vigilancia o control local y evitar que los productos se vendan sin receta y estén accesibles en un mostrador de cualquier tipo de local comercial. En situación ideal, los comercios registrados deberían contar con personal que tenga aunque sea un mínimo de conocimiento sobre antimicrobianos. Cuando la ley exige que los comercios autorizados lleven un registro de las fuentes donde adquieren los medicamentos y de la cantidad que venden, es posible hacer una auditoría de las ventas de antimicrobianos e, incluso, obtener datos sobre su consumo. Estos controles podrían servir para restringir más la venta de medicamentos falsificados o de calidad inferior. Sin embargo, en lugares donde las personas que recetan medicamentos ganan una proporción de su ingreso como resultado de la venta directa de antimicrobianos o de las ventas de las farmacias, la legislación descrita posiblemente dé menos resultado, ya que proporcionan un incentivo en contra de la prescripción apropiada de antimicrobianos. En consecuencia, quienes dan las recetas tienen más posibilidades de recomendar el uso de antimicrobianos, en particular de los más caros, al margen de que haya otros fármacos igualmente eficaces pero más baratos (véase también el Capítulo 2).

Legislación: inspección y aplicación de la ley

El hecho de que exista legislación que rija la fabricación, el otorgamiento de licencia, la venta, el suministro y la dispensación de agentes antimicrobianos no mejora la calidad ni el uso apropiado de estos medicamentos por sí solo. Es necesario que la legislación se aplique. En los países es posible que no haya suficientes recursos financieros y humanos para llevar a cabo las actividades de control con personal calificado. Por otra parte, para el gobierno puede ser difícil tomar acción, ya que las medidas podrían tener poca aceptación entre los pacientes, los médicos y la industria farmacéutica. El reconocimiento cada vez mayor de la utilidad de emplear equipos humanos internacionales para inspeccionar las fábricas de medicamentos le quitan esta carga al gobierno y facilitan el control de calidad de los medicamentos y la aplicación de las Prácticas Apropriadas de Manufactura [de medicamentos], Prácticas Apropriadas de Laboratorio y Prácticas Clínicas Apropriadas. La posibilidad de extender estas acciones de cooperación internacional utilizando personal de organizaciones no gubernamentales para vigilar otros aspectos relacionados con el cumplimiento de las leyes que regulan los productos farmacéuticos merece ser considerada seriamente en algunos países (véase también el Capítulo 8).

Sistemas de atención de la salud y políticas de medicamentos

Sistemas de atención de la salud

La organización y el financiamiento del sistema de salud varía de un país a otro; es corriente encontrar que los establecimientos de atención de la salud y laboratorios de diagnóstico cuentan con financiación mixta pública y privada. La estructura y organización de estos sistemas puede ser un factor importante para determinar si sería práctico obtener datos sobre el uso de los antimicrobianos, la vigilancia de la resistencia y el impacto de la resistencia en el resultado del tratamiento, y si la información sería fidedigna. Es más, el sistema puede tener una influencia directa en los currículos de las facultades de medicina, en la existencia y el mantenimiento de sistemas de registro de profesionales de atención de la salud, así como en la atención que se presta a la educación profesional continua y la acreditación. Al margen de que sea necesario tener receta para consumir antimicrobianos, es indispensable que los estudios de medicina y de farmacia y los cursos de posgrado correspondientes incluyan el uso apropiado de antimicrobianos (véase el Capítulo 2) y la necesidad de contar con información sobre la prescripción que tenga su base en evidencia.

Vigilancia de la resistencia y uso de antimicrobianos

La vigilancia del uso de los antimicrobianos y su resistencia es fundamental para aplicar estrategias eficaces de contención del problema, como medio de controlar la eficacia de diversas intervenciones. No obstante, el diseño y puesta en marcha de sistemas integrales de vigilancia que sean prácticos, eficaces en relación con el costo y tengan conexión con el sistema nacional de salud no es tarea fácil. Es posible que en muchos países de escasos recursos los laboratorios y las redes de información deban fortalecerse bastante antes de iniciar la vigilancia de la resistencia y que esta genere información fidedigna.

La buena vigilancia epidemiológica de la resistencia de los agentes patógenos clave utiliza métodos microbiológicos estandarizados y puede establecerse con base en el actual sistema de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y en el diagnóstico microbiológico de rutina (véase la Parte A, Antecedentes). Con este propósito, la OMS está elaborando los «Surveillance standards for antimicrobial resistance» (Normas para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos), que plantea métodos epidemiológicos prácticos para vigilar diversas infecciones y agentes patógenos clave (209). Siempre que sea posible, la vigilancia de la resistencia deberá integrarse con otros servicios nacionales y hospitalarios de laboratorios para lograr una eficiencia máxima y garantizar la vigilancia de aislamientos pertinentes desde el punto de vista clínico (véase el Capítulo 3).

Para medir el uso de antimicrobianos se podría utilizar el registro de los lugares donde se dispensan estos fármacos y pedir a esos establecimientos que mantuvieran registros exactos del suministro y venta de los antimicrobianos. Las fallas de cumplimiento del protocolo de tratamiento de parte del paciente llevan a que la información sobre las ventas no sea equivalente al consumo, pero será el mejor sustituto disponible. Los resultados de la investigación dirigida a medir la correlación entre la cantidad de antimicrobianos vendida y la consumida podría usarse para ajustar la información nacional sobre las ventas, y daría una caracterización más exacta del consumo real de antimicrobianos. El establecimiento de sistemas de vigilancia del uso de antimicrobianos y de control del suministro y los locales de venta de los mismos exigirán que el gobierno nacional reevalúe los aspectos de la reglamentación de su sistema de salud, incluida la legislación que rige el otorgamiento de licencias (calidad, inocuidad y eficacia) y el suministro, distribución y ventas de los medicamentos.

Listas y políticas de medicamentos esenciales

En 1977 la OMS elaboró el Primer Modelo de Lista de Medicamentos Esenciales con el fin de promover la disponibilidad de un número determinado de fármacos,



incluidos los antimicrobianos, y su uso racional. La Lista Modelo se revisa periódicamente y sirve de guía a los países para determinar sus políticas nacionales de medicamentos. Más de 120 países cuentan actualmente con una lista de medicamentos esenciales. En Etiopía se llevó a cabo un estudio retrospectivo que mostró que la prescripción de medicamentos no considerados esenciales había disminuido significativamente después de la introducción de la Lista de Medicamentos Esenciales (210). Otros estudios han demostrado significativamente que en los lugares donde existen programas de medicamentos esenciales operativos, se dispone de más medicamentos esenciales, se administran menos inyecciones y se usan menos antimicrobianos y las existencias de fármacos duran el triple que en donde tales programas no existen. Por lo tanto, parecería ser que tales programas mejoran el acceso a medicamentos esen-

ciales, especialmente cuando están respaldados por programas educativos y de seguimiento (83,117).

Establecimiento de guías de tratamiento nacionales

Las guías de tratamiento con base en evidencia estimulan la prescripción apropiada de medicamentos. Cuando se utilizan datos de laboratorio locales y de la vigilancia clínica de la resistencia, estas guías pueden modificarse, según corresponda, para su uso en la comunidad o en el hospital en varias zonas; estas guías deben actualizarse periódicamente. El uso de este tipo de guía alcanza su mayor eficacia cuando se combina con intervenciones de apoyo, como capacitación y supervisión (83,211).

Desarrollo de medicamentos y vacunas

Intervenciones recomendadas

- 6.1 Fomentar la cooperación entre la industria farmacéutica, entes gubernamentales e instituciones académicas para investigar nuevos medicamentos y vacunas.
- 6.2 Estimular los programas de desarrollo de medicamentos que traten de optimizar los esquemas terapéuticos en cuanto a su inocuidad, eficacia y riesgo de selección de organismos resistentes.
- 6.3 Establecer incentivos para que la industria invierta en investigación y en el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos.
- 6.4 Estudiar el establecimiento o aplicación de procedimientos acelerados de autorización para comercializar fármacos nuevos que sean inocuos.
- 6.5 Estudiar la aplicación de un régimen de medicamentos huérfanos cuando se disponga de uno y sea pertinente.
- 6.6 Otorgar exclusividad, por un tiempo determinado, de las nuevas fórmulas e indicaciones para el uso de antimicrobianos.
- 6.7 Armonizar los derechos de propiedad intelectual para dar protección adecuada a las patentes de nuevos agentes antimicrobianos y vacunas.
- 6.8 Buscar fórmulas de asociación innovadoras con la industria farmacéutica con el fin de mejorar el acceso a los medicamentos esenciales más nuevos.

Introducción

La industria farmacéutica es la fuente principal de nuevos agentes antimicrobianos y métodos de prevención de enfermedades, incluidas las vacunas y terapias inmunomoduladoras novedosas. Es indispensable que se disponga de incentivos para que la industria invierta en investigación y desarrollo en esos rubros, aunque al fin la elaboración de otros productos medicinales les podría generar más ganancias. El estímulo a la investigación de vacunas y agentes antimicrobianos, que se usarán principalmente en los países de escasos recursos, tiene sus propios problemas, dada la necesidad que tienen las compañías farmacéuticas de generar ganancias. Sin embargo, en vista de la aparición de la resistencia a los antimicrobianos entre los agentes patógenos

que afectan al ser humano, es de vital importancia para todos los países que se siga y se amplíe la investigación de medicamentos y vacunas contra las infecciones.

Desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas

Actualmente se están llevando a cabo varios ensayos clínicos de nuevos agentes antimicrobianos y vacunas. Este hecho refleja la sensibilidad de la industria farmacéutica con respecto al problema de la resistencia microbiana y la tremenda inversión de algunas compañías en el desarrollo de medicamentos antiinfecciosos. No obstante, existe simultáneamente en la industria preocupación en cuanto a la promoción del uso más apropiado de los antimicrobianos, ya que este puede tener repercusiones en las ventas. Esta preocupación puede desalentar el inicio o el mantenimiento de la inversión en investigaciones y desarrollo de antimicrobianos de parte de la industria farmacéutica. Una disminución general de los ingresos de las compañías farmacéuticas generados por la venta de antimicrobianos podría repercutir en la cantidad de fármacos y vacunas que estas empresas donan o venden a un costo reducido en algunos lugares del mundo.

Dado lo anterior, las propuestas que estimulan a invertir en la investigación de agentes antimicrobianos y vacunas deben tomar en cuenta la necesidad de que las compañías farmacéuticas recuperen los costos relacionados con el desarrollo de sus productos y obtengan ganancias de las ventas una vez aprobadas las licencias. Actualmente está en discusión una variedad de incentivos a la industria, incluidos algunos mecanismos de presión y retracción (212). En algunos países, como Australia, se han establecido provisiones para que las compañías que llevan a cabo investigación para descubrir nuevos tratamientos y realizan parte del desarrollo en el país sede se beneficien de reducciones impositivas e incentivos monetarios. Con esto se atrae a las empresas para que establezcan la investigación en los países que las apoyan, lo cual tiene otros beneficios, como la generación de nuevas fuentes de empleo y otros.

También se puede estimular el descubrimiento de nuevos fármacos por medio de convenios entre las empresas e instituciones académicas para llevar a cabo investigación operativa. Ese tipo de convenio puede promover la investigación en ciencias básicas y el intercambio de conocimientos, que a su vez puede acelerar



el descubrimiento de compuestos o vacunas promisorios. Asimismo, esta modalidad tiene el potencial de reducir los costos al disminuir la duplicación de actividades en investigación (véase el Capítulo 8). Las asociaciones entre el sector público y el privado también se están explotando cada vez más con miras a acelerar el descubrimiento de fármacos y su desarrollo, y para responder a las necesidades insatisfechas de la medicina cuando las oportunidades que ofrece el mercado son menos atractivas (213).

Vacunas

Las vacunas tienen el potencial de limitar las repercusiones clínicas de la resistencia a los antimicrobianos. Las vacunas contra el neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) han reducido drásticamente la incidencia de enfermedad clínica en la población de algunos grupos de edad y en ciertas regiones (214–217). En estudios recientes de una vacuna conjugada de neumococo nonavalente se mostró una reducción significativa de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y cotrimoxazol entre niños al cabo de nueve meses de haber recibido la vacuna, en comparación con un grupo control (214). En consecuencia, al reducir la incidencia de la enfermedad y los portadores de cepas resistentes, la vacuna contra el neumococo puede reducir los efectos de la resistencia a los antimicrobianos. La información sobre el estado de vacunación del paciente contra *S. pneumoniae*, Hib y otras enfermedades, si se encuentra disponible, puede ayudar a hacer el diagnóstico diferencial cuando el paciente presenta enfermedad aguda y permite administrar antimicrobianos de espectro más reducido en la terapia empírica.

También hay vacunas eficaces contra algunas enfermedades diarreicas y fiebre entérica. Actualmente existen varias vacunas contra la tifoidea, aunque en el pasado se ha limitado su administración a los viajeros que visitan zonas endémicas a la enfermedad. Las nuevas preparaciones de administración oral harán que su uso sea más factible, al menos cuando puedan producirse a un costo razonable. Debido a que recientemente se han dado brotes de fiebre tifoidea resistente a ciprofloxacino, se ha recomendado para algunas regiones la vacunación como una medida adicional a las de saneamiento (218–221). También se están llevando a cabo ensayos de vacunas contra shigellosis, cólera, *Escherichia coli* ETEC y rotavirus (218).

A medida que el tratamiento médico de las hepatitis B y C cubra un mayor número de personas, la resistencia a los antivirales se convertirá en un factor restrictivo. La vacuna contra la hepatitis B administrada a los niños es una intervención eficaz en relación con el costo, ya sea de uso universal o para grupos específicos de alto riesgo según la prevalencia del virus en la población. Esta medida también contribuye a evitar los problemas de resistencia (109,222,223). Asi-

mismo, las vacunas contra la hepatitis C y el VIH podrían tener un impacto clínico enorme.

Licencias y protección de patentes

Con el fin de acelerar la obtención de licencia para algunos productos nuevos, en algunos casos las autoridades responsables ofrecen una evaluación rápida de los medicamentos innovadores (188,224); esto permite que los productos efectivamente novedosos pasen al dominio público lo antes posible. Tales programas son beneficiosos tanto para el fabricante como para la población, pero es indispensable montar una vigilancia cuidadosa de los efectos adversos una vez otorgada la licencia. Hay ciertos productos que pueden ser útiles desde el punto de vista clínico, pero de valor comercial limitado debido a que son pocos los casos de la enfermedad a tratar. En esas circunstancias en algunos países se da una licencia especial bajo el programa de fármacos huérfanos, que tiene requisitos de elegibilidad variable.

Una gran preocupación de la industria farmacéutica es el tema del resguardo de los derechos de propiedad intelectual. Podrían presentarse oportunidades para estimular la investigación al promover convenios y cooperación internacionales para introducir innovaciones a los procedimientos de obtención de patentes y programas de exclusividad por plazos limitados. Los arreglos que dan la exclusividad por plazos limitados en el caso de nuevas formulaciones de uso clínico o de nuevas indicaciones de fármacos existentes podrían servir para estimular la conducción de más investigaciones farmacéuticas y clínicas, que se necesitan para el proceso de obtención de licencia para usar el medicamento en las nuevas indicaciones.

Programas de investigación clínica

Estos programas tienen por objeto llevar a cabo ensayos clínicos que avalen el registro del medicamento. Sirven para determinar no solo el esquema de tratamiento más eficaz, sino también los que tienen menos posibilidad de que surja resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo, estos ensayos clínicos realizados antes del registro rara vez miden el grado de correlación entre la susceptibilidad *in vitro* y el resultado clínico del tratamiento *in vivo* de los pacientes infectados que reciben el tratamiento. Si bien esta correlación es clínicamente indispensable, es muy difícil realizar ese tipo de pruebas. En la mayoría de los ensayos clínicos que se realiza con anterioridad al registro de un agente antimicrobiano, el número de fracasos del tratamiento es, por lo general, muy bajo y no permite establecer esa correlación. En todo caso, el objetivo principal de estos estudios es determinar la equivalencia en cuanto a eficacia y toxicidad del medicamento y no la correlación entre resultados *in vitro* e *in vivo*. Los ensayos clínicos realizados con anterioridad al registro tienen,

además, varias características de diseño que impiden aún más el establecimiento de correlaciones. Por ejemplo, algunos protocolos requieren que se retiren de la investigación aquellos pacientes participantes que tengan infecciones con agentes patógenos que han mostrado resistencia *in vitro* a uno de los fármacos en estudio. En otros casos, sin embargo, se permite a los pacientes seguir recibiendo el tratamiento en estudio si es que le está haciendo bien, al margen de la resistencia *in vitro*. Tales aspectos de diseño repercuten de manera importante en la capacidad de analizar con exactitud los datos para la correlación. Es más, el sitio de la infección también puede afectar el grado de penetración del antimicrobiano y, por lo tanto, la concentración de medicamento activo disponible en condiciones normales o al administrar dosis de rutina; por ejemplo, las concentraciones del medicamento en líquido cefalorraquídeo son, por lo general, más bajas que las que se alcanza en suero. Por lo tanto, la definición de la resistencia *in vitro* dependerá de la concentración potencial que alcance el medicamento *in vivo*, vale decir, que el umbral de la CIM [concentración inhibitoria mínima] para cada agente patógeno podría variar, según el sitio de la infección.

Dado que los ensayos clínicos de los fármacos antimicrobianos tienen un diseño cuyo objetivo es, casi exclusivamente, demostrar equivalencia con otro medicamento ya aprobado, los resultados no pueden usarse para recomendar un tratamiento sobre otro. En consecuencia, estos estudios, generalmente, no proporcionan pruebas claras que sirvan de base para emitir guías sobre las mejores opciones de tratamiento disponible o sobre el tratamiento óptimo para una determinada infección. El diseño de los ensayos clínicos tampoco tiene por objeto determinar la duración más apropiada de la terapia con antimicrobianos. Hay muchos científicos y clínicos que piensan que en el caso de muchas infecciones los tratamientos más cortos podrían ser tan eficaces como los más largos (225). El beneficio potencial de los tratamientos más cortos incluye la disminución de los cambios en la flora normal y la reducción de la presión selectiva de los antimicrobianos que favorece a los microorganismos farmacorresistentes. Al acortar los tratamientos también sería posible quizás aumentar el cumplimiento de parte del paciente (véase el Capítulo 1). Cabe destacar que actualmente se llevan a cabo pocos estudios de antimicrobianos para la

población infantil, tema que podría recibir más atención en el futuro.

Aspectos microbiológicos y farmacológicos

Los antimicrobianos tienen una serie de características microbiológicas y farmacológicas que parecen afectar su posibilidad de seleccionar y promover las cepas resistentes (51,226). Es posible utilizar parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos para ayudar a determinar las dosis y sus intervalos de administración óptimos en relación con cada fármaco antimicrobiano (202). Los parámetros más apropiados en cuanto a estimular la resistencia se refiere se han estudiado y discutido extensamente (132,227,228). Asimismo, se ha recomendado el uso de combinaciones de antimicrobianos, ya que se ha observado que disminuye la resistencia a los fármacos así administrados (229,230).

Eficacia en relación con el costo

Los estudios de eficacia en relación con el costo son cada vez un componente más importante de los programas de evaluación clínica. Si bien no se requiere esta información para obtener la licencia, en algunos países podría necesitarse para negociar los contratos de suministros de medicamentos. Aún cuando haya algunas compañías que tengan datos sobre la eficacia en relación con el costo, son muy pocas las que los pondrían a disposición del público. Muchos estudios publicados sobre el tema corren el riesgo de tener sesgos en favor del fármaco nuevo, dado que se hacen muy pocos estudios sobre los medicamentos más antiguos cuyas patentes han caducado y, por lo tanto, no hay mayor interés de financiar su investigación. Es más, los estudios no investigan el costo de la resistencia ni su impacto clínico, por lo cual existe la necesidad de crear métodos para incorporar ese tipo de evaluación a los estudios de eficacia y costo (8). Los programas actuales de desarrollo clínico rara vez sirven para sustentar la toma de decisión en cuanto a la eficacia en relación con el costo o las dosis óptimas de diversos antimicrobianos. No obstante, dichos programas pueden proporcionar oportunidades únicas para obtener información más útil en el futuro, siempre y cuando se modifiquen los diseños actuales utilizados en los ensayos clínicos.



CAPÍTULO 7

Promoción de los medicamentos

Intervenciones recomendadas

- 7.1 Obligar a la industria farmacéutica a atenerse a los códigos de prácticas nacionales e internacionales que rigen las actividades de promoción.
- 7.2 Garantizar que los códigos de prácticas nacionales o internacionales abarquen la publicidad dirigida al consumidor, incluida la propaganda por Internet.
- 7.3 Establecer sistemas de vigilancia en relación con el cumplimiento de la legislación sobre actividades de promoción.
- 7.4 Identificar y eliminar los incentivos económicos que fomentan el uso indebido de los antimicrobianos.
- 7.5 Crear conciencia entre el personal de salud que receta fármacos antimicrobianos en cuanto a que la promoción, conforme a la hoja de datos, no constituye necesariamente un uso adecuado de esos fármacos.

Introducción

Los gobiernos nacionales tienen una función legislativa importante para garantizar que la fabricación, el otorgamiento de licencias y la venta de antimicrobianos se hagan de manera apropiada (véase el Capítulo 5). Otra responsabilidad importante del gobierno es asegurar que la promoción de los fármacos se haga de manera justa y con información exacta. Para fomentar el uso apropiado de los antimicrobianos será necesario contar con controles gubernamentales de las actividades de promoción farmacéutica y el cumplimiento de los mismos por parte de la industria. Estos controles pueden consistir en legislación y códigos convenidos para las prácticas de promoción.

El poder de la promoción

Las actividades de promoción incluyen la propaganda en los medios de difusión y a través de Internet, los contactos personales o visitas de representantes de las empresas al personal de salud, auspicios a la participación en simposios o conferencias o en giras de conferencias financiados por las compañías y otros incentivos para que se prescriba un producto o marca en particular. El público objeto de las actividades de promoción

depende del producto y del ámbito normativo local, aunque por lo general incluye a médicos, farmacéuticos, dentistas, personal de enfermería y la comunidad en general. En varios estudios se ha demostrado una estrecha relación entre las actividades de promoción de los fármacos, los hábitos de prescripción y las ventas de medicamentos (34,231). Dado que la promoción de un medicamento aumenta su empleo, puede asumirse que puede contribuir a la prevalencia de la resistencia microbiana, especialmente cuando tiene como resultado un aumento del uso inapropiado de agentes antimicrobianos.

Material impreso e información para la prescripción

En varios estudios se ha mostrado que la propaganda y otro material de promoción que distribuyen las empresas farmacéuticas en conferencias y simposios son una fuente influyente importante de información para los profesionales de la salud (231,232). De hecho, en algunos países, el contenido de los avisos de propaganda y el material impreso que proveen las compañías es a veces la única fuente de información sobre fármacos antimicrobianos. Cuando no hay legislación que exija que los materiales de promoción reflejen la información relacionada con el uso aprobado del medicamento o cuando tal legislación no se aplica, las empresas pueden presentar una visión selectiva y sesgada de la eficacia e inocuidad del medicamento tanto al personal de salud que prescribe y a quienes tienen a su cargo el suministro, como al usuario. Se ha señalado que es posible que los médicos ni siquiera se hayan percatado de esas influencias. Avorn y colaboradores encontraron que la mayoría de las personas autorizadas a prescribir creía que la propaganda de los medicamentos y los representantes de las empresas farmacéuticas desempeñaban una función de importancia mínima en cuanto a su influencia sobre las modalidades de prescripción, y que las fuentes de información académicas eran muy importantes (232). Sin embargo, parece ser al revés, según lo corroborara un estudio sobre los hábitos de prescripción realizado en Perú (231). En ese estudio se llegó a la conclusión de que los materiales de propaganda distribuidos por la industria farmacéutica parecían ser una fuente clave de información para el personal de salud que emitía las recetas, a pesar de que más de dos tercios de los médicos participantes señalaron que su fuente principal de información sobre medicamentos eran las



publicaciones científicas. El análisis de lo que se ha publicado sobre interacciones entre médicos e industria farmacéutica lleva a concluir que hay pruebas contundentes de que tal interacción influye sobre el comportamiento al prescribir (233). En fin, el material de promoción farmacéutica que contiene información errada puede estimular el uso inapropiado de antimicrobianos y fomentar la generación de resistencia.

La información provista en el material utilizado para la promoción debe ser correcta en relación con la indicación para la que fuera aprobada; también tiene que dar información exacta, completa y actualizada. Es posible que surjan dificultades específicas en relación con los fármacos más antiguos, cuando las indicaciones de la licencia original puedan considerarse hoy en día excesivamente amplias o vagas, como en el caso de las infecciones del tracto respiratorio superior, y no reflejar ya el pensamiento actual de lo que constituye el tratamiento óptimo de ciertas infecciones con base en pruebas científicas. Si bien las empresas farmacéuticas pueden solicitar autorización para actualizar ciertas secciones de la información para la prescripción, es probable que no lo hagan voluntariamente si corren el riesgo de provocar efectos negativos en sus ventas. Es posible que las autoridades que otorgan las licencias exijan que la información sobre la prescripción se actualice o modifique; sin embargo, no lo harán a no ser que tengan pruebas fehacientes que avalen los cambios, ya que las compañías farmacéuticas podrían iniciar acciones legales. Es más, las patentes de muchos medicamentos más antiguos ya no tienen protección, por lo cual quienes tienen la licencia podrían decidir que el valor comercial del fármaco no justifica volver a solicitar permiso para actualizar la información.

Personal de salud que prescribe medicamentos

Cuando se promueven productos entre los profesionales de la salud se les informa acerca de la variedad de fármacos disponibles y sobre los medicamentos nuevos. Por su naturaleza, el mercadeo de productos farmacéuticos, dentro de lo permitido, destaca los beneficios y ventajas potenciales de los nuevos medicamentos por sobre los existentes. En tales circunstancias, a menudo es difícil que las personas que prescriben puedan determinar cuál es la mejor aplicación para los nuevos fármacos en el marco de los protocolos vigentes. Los materiales de promoción a menudo destacan más los mensajes sencillos que la información compleja, lo cual puede redundar en un exceso de prescripciones.

Por otra parte, es difícil reglamentar los incentivos de la industria, como comidas, entradas a espectáculos y viajes a conferencias. Estos pueden servir de premio por usar los productos de la compañía e incentivos para prescribir los nuevos fármacos (234,235). Esto también puede llevar al personal de salud a prescribir productos por su marca comercial en vez de su nombre genérico;

con esa medida puede lograrse un aumento significativo de las ventas de una compañía en particular en aquellos países donde los farmacéuticos no tienen autorización para sustituir la marca recetada ni aun por otro producto que tenga el mismo componente activo (véase el Capítulo 2).

Pacientes

El personal de salud en todos los países, incluidos los que tienen control de las recetas, a menudo se siente presionado por los pacientes a prescribir antimicrobianos para tratar infecciones sin importancia que no requieren terapia específica (véase el Capítulo 2). En los países donde los antimicrobianos se venden exclusivamente con receta, la propaganda dirigida directamente al público puede aumentar la presión en los profesionales de salud para que prescriban medicamentos, aun cuando su juicio clínico indique que no se requieren. Además, los avisos por Internet están penetrando cada vez más en el mercado y no se pueden controlar por medio de legislación, debido a las dificultades de aplicar la ley. Para contrarrestar este problema, en algunos países donde los antimicrobianos se venden exclusivamente con receta, se han iniciado campañas dirigidas a los profesionales de la salud y al público en general. En el Reino Unido, una campaña realizada en 2000 tenía por objeto informar a todos los interesados acerca de las infecciones que probablemente no requieren tratamiento antimicrobiano, con lo cual se esperaba reducir las expectativas de los pacientes en cuanto a la necesidad de recibir un medicamento antimicrobiano. Aun no se dispone de los datos sobre los efectos de la campaña.

Los efectos de las campañas de promoción directa al público sobre el consumo total y específico de antimicrobianos probablemente sean mucho mayores en los países donde estos medicamentos se venden sin receta. En esos casos, aun la promoción que concuerda con la información de la prescripción puede resultar en uso innecesario de antimicrobianos, ya que los consumidores tienen menos capacidad de entender la información que se provee y de sopesar los riesgos y beneficios potenciales. El uso inapropiado de antimicrobianos como resultado de la disponibilidad de medicamentos en comercios que no sean farmacias, y sin receta, puede, por lo tanto, agravarse bastante debido a la promoción directa al público.

Ventas

La promoción farmacéutica directa dirigida al personal de salud que vende antimicrobianos puede presentar un conflicto de interés. El deseo de sacar ganancia de la venta o por favorecer el producto de una compañía esperando ser recompensado puede imponerse al juicio clínico del profesional. De esta manera, la decisión sobre la necesidad de tratamiento y la elección del fármaco

co más apropiado tienen menos posibilidades de reflejar una atención clínica apropiada. Las ventas de fármacos antimicrobianos en comercios que no cuentan con profesionales de salud entre su personal estarán guiados, probable y predominantemente, por su margen de ganancia y tendrán muy pocas posibilidades de controlar el uso de antimicrobianos.

Control de la promoción de fármacos

Legislación y aplicación de la ley

En los lugares que cuentan con legislación sobre el suministro y la venta de fármacos, las actividades de promoción a menudo están relacionadas con la clasificación legal de los medicamentos (236–238). En esos países, como los de la Unión Europea, normalmente los profesionales de la salud son los únicos que pueden ser objeto de la promoción de medicamentos que requieren receta. No obstante, está permitida la promoción al público en general de los medicamentos que se compran en cualquier tienda y sin receta. En otros países, como en los Estados Unidos, se ha adoptado una posición intermedia en la cual se permite la promoción directa al público y simultáneamente se aplica estrictamente la exigencia de la receta para los medicamentos que la requieren. Las actividades de promoción consideradas aceptables y las regulaciones pertinentes varían de un país a otro. Toda legislación que se aplique a las actividades de promoción puede complementarse con códigos voluntarios, productos de convenios nacionales entre empresas o convenios internacionales entre federaciones de compañías farmacéuticas.

Los avisos comerciales publicados en revistas científicas con revisión de pares, otras revistas y periódicos o los difundidos por radio o televisión pueden ser objeto de revisión y control. Sin embargo, la llegada de Internet ha proporcionado un medio que permite a las compañías evadir los reglamentos y llevar mensajes sobre sus productos a un público más amplio y a mercados

mundiales. Estos mensajes no están sujetos a ningún control.

Preceptos de la práctica

Además de los mecanismos de control legislativo, hay diversos preceptos de la práctica de las actividades de promoción apropiadas que han sido elaborados por asociaciones nacionales o internacionales de empresas farmacéuticas (239–241). Lamentablemente, estos preceptos varían de un país a otro, al igual que su aplicación (235), al punto que muchas compañías no han logrado llegar a ningún acuerdo sobre ellos. Cuando estas compañías promueven sus productos en países que no cuentan con mayor control gubernamental de las actividades de promoción, es imposible hacer el monitoreo de la situación y evitar que se proporcione información errada a los profesionales de la salud y al público en general.

Algunas asociaciones farmacéuticas realizan inspecciones de las actividades de promoción de sus asociados con el fin de vigilar el cumplimiento de los acuerdos. Las empresas, a su vez, pueden presentar reclamos a las asociaciones sobre las actividades de promoción de la competencia cuando sus acciones rebasan los preceptos de la práctica. Varias organizaciones no gubernamentales llevan a cabo auditorías e investigan los reclamos sobre ciertas formas de promoción (234). Si bien ninguno de estos mecanismos tiene poder legal, sí pueden ejercer presión significativa para mejorar el cumplimiento de los preceptos de práctica voluntarios y los criterios internacionales establecidos. No obstante, aun con los preceptos de la práctica y las actividades de monitoreo, es necesario hacer un esfuerzo mayor para garantizar que los profesionales de salud reciban información exacta acerca de la eficacia e inocuidad de los agentes antimicrobianos (117) y sobre la resistencia a los antimicrobianos.



Aspectos internacionales de la contención de la resistencia a los antimicrobianos

Intervenciones recomendadas

- 8.1 Fomentar la colaboración entre gobiernos, organizaciones no gubernamentales, asociaciones profesionales y organismos internacionales para lograr una aceptación de que la resistencia a los antimicrobianos es un asunto importante. Esta colaboración también deberá servir para mandar mensajes congruentes, sencillos y exactos sobre la importancia del uso de los antimicrobianos y sobre la resistencia a estos fármacos y su contención y para aplicar estrategias para contener la resistencia.
- 8.2 Considerar que la información obtenida por medio de la vigilancia del uso de antimicrobianos y su resistencia es un bien público internacional para la salud al cual todos los gobiernos deben contribuir.
- 8.3 Estimular a gobiernos, organizaciones no gubernamentales, asociaciones profesionales y organismos internacionales a apoyar la organización de redes que cuenten con personal capacitado e infraestructura adecuada para asumir una vigilancia epidemiológica válida de la resistencia y del uso de antimicrobianos, con el fin de disponer de información que permita contener óptimamente la resistencia.
- 8.4 Dar apoyo a la donación de medicamentos de acuerdo con las directrices correspondientes de las Naciones Unidas.*
- 8.5 Fomentar la creación de equipos de inspección internacionales que tengan la capacidad de hacer evaluaciones válidas de las fábricas de productos farmacéuticos.
- 8.6 Fomentar una estrategia internacional para luchar contra la falsificación de antimicrobianos que se ajuste a las directrices de la OMS.**

- 8.7 Fomentar estrategias innovadoras como incentivos para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y vacunas para las enfermedades desatendidas.
- 8.8 Crear una base de datos internacional de organismos de financiación de investigaciones interesados en el tema de la resistencia a los antimicrobianos.
- 8.9 Establecer programas nuevos y fortalecer los existentes para que los investigadores mejoren el diseño, la preparación y la ejecución de proyectos de investigación sobre la contención de la resistencia a los antimicrobianos.

Antecedentes: cambios en el ámbito mundial de la salud pública

Son múltiples los elementos mundiales que afectan la epidemiología de las enfermedades infecciosas, el ámbito en que se deben tratar y, por lo tanto, las demandas de los sistemas de atención de la salud. El aumento de la urbanización y todos los problemas que ese fenómeno conlleva, como el hacinamiento y la falta de vivienda adecuada, de saneamiento y agua potable, son elementos que influyen de manera significativa en el problema de las enfermedades infecciosas. La contaminación y los cambios ambientales, incluida la deforestación, los cambios de clima y el avance de los desiertos también pueden afectar la incidencia y distribución de esas enfermedades. Los cambios demográficos que dan como resultado un aumento de la proporción de ancianos y un aumento del uso de intervenciones médicas modernas aumentan el riesgo de contraer infecciones, especialmente las causadas por agentes patógenos nosocomiales multirresistentes. La epidemia de sida ha tenido como consecuencia un aumento del número de pacientes con compromiso de su sistema inmunitario y con riesgo de contraer infecciones. Los cambios en el estilo de vida también tienen consecuencias; un ejemplo, es el aumento del consumo de cigarrillos en muchas sociedades y de las enfermedades respiratorias asociadas con ese hábito, incluso la neumonía.

El aumento de la incidencia de las infecciones conlleva un mayor uso de antimicrobianos y, por lo tanto, más presión en favor de la selección de microorganismos resistentes. Es más, las necesidades crecientes de ali-

* *Directrices interorganismos. Directrices sobre donativos de medicamentos*, revisión 1999. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999. WHO/EDM/PAR/99.4.

** *Counterfeit drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999. WHO/EDM/QSM/99.1.



mentos como consecuencia del crecimiento demográfico pueden promover un incremento del uso de antimicrobianos en el sector agrícola, que a su vez contribuye a la generación de resistencia a los antimicrobianos entre los agentes patógenos zoonóticos. El incremento del comercio mundial y los viajes también ha acelerado la propagación de las enfermedades infecciosas y los microorganismos resistentes de un continente a otro.

Llamado a la acción internacional cooperativa

Para contener la resistencia a los antimicrobianos es necesario tomar acción internacional concertada. La mayoría de las intervenciones recomendadas en los capítulos precedentes de este documento están dirigidas al ámbito nacional; sin embargo, también hay que llevar a cabo intervenciones internacionales. Ya no se justifica que algunos países no tomen medidas en relación con la resistencia, ya que la falta de acción tendrá consecuencias nacionales e internacionales.

Asimismo, es importante determinar cuáles son los obstáculos que se anteponen a la acción y tomar las acciones para eliminarlos. La resistencia a los antimicrobianos es un problema multifacético que requiere una respuesta multisectorial; por otra parte, cuando la magnitud del problema no se conoce, es difícil lograr que todos los sectores aporten a su solución. No hay coordinación entre los diversos grupos y disciplinas que trabajan en este tema e, incluso, desconocimiento de los grupos existentes. Por lo tanto, el mensaje sobre el uso de antimicrobianos y la resistencia a los medicamentos a menudo es confuso y contradictorio. En muchos países no hay dinero, profesionales capacitados ni laboratorios para determinar la magnitud del problema de la resistencia.

Una cooperación más estrecha entre gobiernos y organizaciones nacionales, colegios profesionales, organizaciones no gubernamentales e internacionales elevaría la importancia del problema de la resistencia, y de la amenaza que plantea a la salud pública y al desarrollo, en el programa político y aumentaría los recursos para aplicar la estrategia de contención. Es indispensable elaborar mensajes coherentes. Las organizaciones internacionales y las no gubernamentales pueden ser sumamente eficaces cuando se trata de crear conciencia entre sus miembros y el público de la importancia de la resistencia a los antimicrobianos; otro tema que pueden manejar esos entes es el cabildeo para lograr que el tema de la resistencia adquiera importancia para el gobierno. Al incluir la contención de la resistencia entre sus objetivos y metas, las organizaciones no gubernamentales y colegios profesionales pueden educar a sus asociados; además, las organizaciones internacionales pueden estimular a los sectores públicos de educación y salud de modo que garanticen que se dé suficiente educación sobre enfermedades infeccio-

sas, uso de antimicrobianos y control de infecciones a todos los estudiantes de carreras en el campo de la salud.

Las intervenciones exitosas para contener la resistencia son experiencias que no deben desperdiciarse. El compartir la información con otros países debe tener prioridad, así se podrá sacar máximo provecho de esos éxitos. En este tipo de acciones es que las organizaciones internacionales, como la OMS, pueden tener una función de liderazgo. En el Anexo A se presenta un resumen de los programas nacionales y estrategias para contener la resistencia a los antimicrobianos disponibles en la actualidad. Algunas de esas experiencias ya se han analizado con mayor detalle (187).

Aspectos legales de la resistencia a los antimicrobianos

Las leyes internacionales vigentes solo exigen la notificación de una pocas enfermedades infecciosas (242), pero no cubren la notificación sistemática de la resistencia a los antimicrobianos. En la actualización del Reglamento Sanitario Internacional que se está llevando a cabo actualmente, podría incluirse la amenaza internacional potencial planteada por las infecciones resistentes. En algunos países ya se ha obligatoria la notificación nacional de ciertos agentes patógenos multirresistentes, como las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. Sin embargo, la naturaleza mundial del problema de la resistencia a los antimicrobianos señala que las medidas legales nacionales por sí mismas no son suficientes. De igual manera, el establecimiento de obligaciones internacionales perdería fortaleza si no se convirtieran en leyes nacionales (88).

La resistencia antimicrobiana como bien público mundial para la salud

El concepto de bien público mundial para la salud (BPMS) y su desarrollo para ayudar a prevenir y contener las enfermedades transmisibles está adquiriendo progresivamente más importancia (243,244). Así, en el ámbito de la Comisión de Macroeconomía y Salud, un componente importante del concepto BPMS es la vigilancia epidemiológica bien hecha del uso de antimicrobianos, la resistencia y la carga global de las enfermedades infecciosas. Estos son bienes públicos que redundan en beneficios sanitarios prácticamente universales para cada país, población y generación, tanto presente como futura, o por lo menos satisfacen las necesidades de la generación actual sin hipotecar las opciones de generaciones futuras (243). Dado el aumento que ha habido en la transmisión de enfermedades infecciosas entre grupos de población y a través de fronteras internacionales y la importancia para las generaciones futuras del desarrollo actual de la resistencia, esta última es sin duda un “mal” público mundial

para la salud. Por el contrario, la contención de la resistencia es un bien público mundial para la salud.

En vista de que no hay un gobierno mundial que pueda constituir una última instancia, el problema es cómo abordar la contención de la resistencia a los antimicrobianos como un bien público mundial para la salud de modo que beneficie a toda la población del mundo. El gran número de participantes (gobiernos, sector privado, organizaciones no gubernamentales y ciudadanos) hace que la coordinación sea más compleja, especialmente cuando se trata de un tema como este, que tiene un grado significativo de incertidumbre técnica. La posibilidad de sacar algún beneficio sin hacer un aporte (por ejemplo, un país que aprovecha la acción de otros sin dar nada a cambio) y el dilema de los prisioneros* son consideraciones importantes. En consecuencia, para que la resistencia a los antimicrobianos pueda llegar a ser un bien público mundial para la salud, habrá que determinar quién tendrá la responsabilidad de definir la agenda política mundial, la prioridad de la distribución de recursos y la aplicación de sanciones, en caso necesario.

También hay algunos problemas de índole práctica para poner en marcha iniciativas mundiales en el marco del concepto de bien público mundial para la salud. Por ejemplo, pueden presentarse obstáculos financieros y tecnológicos que limitan el acceso a la información sobre la contención de la resistencia. Debido a deficiencias de infraestructura sanitaria, algunos países quizás no puedan colaborar en algunas iniciativas mundiales, como la vigilancia o el cumplimiento de ciertos protocolos de tratamiento. En estos casos, el fortalecimiento de los sistemas de salud podría convertirse en un bien público mundial para la salud.

Aun así, los aspectos de bien público mundial para la salud relacionados con la contención de la resistencia pueden generar beneficios mayores. Por ejemplo, los sistemas de vigilancia podrían incluir mecanismos de alerta que llamaran la atención a los gobiernos cuando surja un problema nuevo de resistencia. El mantenimiento de una base de datos mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos podría ser de valor para los países, aunque las diferencias internacionales en la interpretación de las pruebas de susceptibilidad de los laboratorios actualmente presentan un problema en ese sentido. La disponibilidad de una base de datos sobre la distribución de antimicrobianos podría servir para ayudar a los países, especialmente a los de escasos recursos, a obtener tales datos de manera independiente. Es probable que la recolección de información sea más eficaz si cuenta con coordinación internacional o, al menos, si se la facilita desde el ámbito internacional.

* Falta de comunicación que genera una utilización deficiente para todos los involucrados en comparación con la decisión que podría haberse tomado si la comunicación hubiese sido mejor.

Vigilancia internacional

La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y del uso de estos fármacos debe llevarse a cabo en el medio local y nacional y servir de guía al tratamiento clínico y al control de las infecciones. También debe servir para realizar el monitoreo de la aplicación de las guías de tratamiento y actualizar la lista de medicamentos esenciales. La vigilancia también es indispensable para el monitoreo de la eficacia de las intervenciones destinadas a contener la resistencia. La colaboración internacional con este propósito puede, además, apoyar el intercambio de información y mandar una advertencia temprana cuando surjan casos de resistencia nueva o poco común. En la actualidad no hay mecanismos formales ni instrumentos legales internacionales que dicten la notificación (véanse párrafos anteriores). Los casos de resistencia nueva se detectan por medio de estudios de investigación que se publican en revistas científicas. Es más, la vigilancia de casos raros, como la aparición de un fenotipo nuevo, debe hacerse de manera diferente de la vigilancia corriente en cuanto a la población que se debe investigar, el tamaño de la muestra y otros aspectos. Debido a la falta de métodos estandarizados y la carencia universal de sistemas de vigilancia que generen datos epidemiológicos válidos sobre la resistencia a los antimicrobianos, debe darse prioridad al ámbito nacional. Los organismos internacionales y las agencias de cooperación deberán contribuir al fortalecimiento de la capacidad de laboratorio de los países en desarrollo, de modo que tanto los servicios de diagnóstico como la vigilancia de la resistencia sean eficaces. Es necesario establecer normas internacionales de vigilancia, como los criterios estándar de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de la OMS (209), las guías para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente de la OMS (245) y los protocolos de la OMS para la detección de la resistencia a los medicamentos antipalúdicos (14).

Las organizaciones internacionales, asociaciones profesionales y la industria farmacéutica pueden desempeñar una función importante en la definición de mecanismos para establecer y mantener un estado de alerta con respecto a la resistencia. Asimismo, será necesario obtener un compromiso de las juntas editoriales de las revistas científicas internacionales con el fin de que la notificación de una situación de alerta internacional no impida su publicación posterior.

También debe gestionarse la cooperación internacional para extender a los países de escasos recursos la disponibilidad de los Esquemas de Garantía de Calidad Externos con el objeto de mejorar la calidad de los datos de vigilancia producidos por los laboratorios de microbiología.



Calidad y disponibilidad de fármacos antimicrobianos

Donaciones de medicamentos

Las donaciones generosas de la industria farmacéutica, ya sea en la forma de medicamentos o de liberación de patentes, han tenido un efecto enorme en la disponibilidad de tratamientos para casos urgentes y complejos, y en los programas de eliminación y erradicación de ciertas enfermedades incapacitantes que se ven en los países de escasos recursos, tales como la lepra, la oncocercosis y la filariasis linfática. Deben estimularse bastante este tipo de donaciones. Sin embargo, en algunos casos, también deberán coordinarse mejor, con el fin de hacer una selección óptima de los fármacos correspondientes y perfeccionar su distribución y acceso para que no haya duplicación ni desperdicio.

Las instituciones donantes podrían, sin darse cuenta, promover el uso inapropiado de los antimicrobianos y contribuir a la resistencia al dar su apoyo a donaciones inapropiadas en cuanto a tipo y cantidad de medicamentos, o debido a la falta de infraestructura y capacidad local que impiden el uso correcto de los fármacos. En consecuencia, los entes donantes deberán asegurarse de que sus recomendaciones a los gobiernos, en torno a la elaboración de sus programas de salud nacionales, tenga en cuenta los aspectos de la resistencia a los antimicrobianos. Será necesario tomar acciones internacionales para garantizar que todas las donaciones de medicamentos cumplen con las guías interinstitucionales (246). Otra opción sería donar recursos financieros a los países de modo que puedan comprar los antimicrobianos más eficaces en sus propias circunstancias y distribuirlos y usarlos de manera adecuada. Los programas internacionales de donación de medicamentos deberán incluir elementos de fortalecimiento de capacidad, capacitación y supervisión; también deberán ser evaluados por medio de indicadores aplicables en la comunidad (hogares, establecimientos de atención primaria de la salud), que es donde más se utilizan los fármacos antimicrobianos.

Inspecciones internacionales de la fabricación de productos farmacéuticos

El control de calidad de los medicamentos realizado localmente y el cumplimiento de las Prácticas Adecuadas de Fabricación son importantes para garantizar que los productos farmacéuticos llenen los requisitos establecidos. En algunos países, como el Reino Unido, ya se aceptan los hallazgos de inspecciones realizadas por personal calificado de otros países. No obstante, no todos los países cuentan con recursos para llevar a cabo inspecciones periódicas minuciosas de sus fábricas, por lo cual estas no se inspeccionan a no ser que sea como parte de una acción realizada por un equipo de otro país al cual se exportará el producto en cuestión. En tales casos, podría haber lugar para compartir más ampliamente los informes derivados de las inspecciones

entre las autoridades del país de origen del producto y las del país que realiza la inspección. También podrían establecerse equipos internacionales de inspección de las prácticas adecuadas para la fabricación de los medicamentos, constituidos por funcionarios de instituciones más grandes, que podrían contribuir anualmente con una parte limitada de su tiempo al trabajo del equipo. Estos equipos podrían llevar a cabo inspecciones de ciertas fábricas, por invitación de las autoridades que emiten las licencias en los países de escasos recursos o de parte de esas autoridades.

Programas de intercambio de informes de evaluación

Las autoridades que emiten las licencias en los países de escasos recursos a menudo están dispuestas a aprobar un medicamento nuevo con base en las recomendaciones de otros entes reguladores, como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos o del Reino Unido. En aquellos países que requieren un análisis nacional formal de las solicitudes de licencia, la existencia de algunos programas de intercambio de informes de evaluación ha contribuido a la caracterización de la inocuidad y eficacia de un producto medicinal nuevo. Las autoridades a cargo de la regulación pueden beneficiarse al ampliar esos programas y agilizar así la emisión de licencias a los medicamentos nuevos.

El sistema OMS de certificación es un convenio internacional voluntario, diseñado con el objeto de que los países que tienen una capacidad de regulación limitada puedan obtener garantía parcial de inocuidad, calidad y eficacia de los países exportadores en relación con los productos de importación. El sistema exige que las autoridades normativas del país exportador otorguen certificados a solicitud del país importador.

Fármacos falsificados

Entre los fármacos que se falsifican con más frecuencia se encuentran los antimicrobianos (191). El uso de medicamentos falsificados puede tener repercusiones clínicas graves en cuanto a fracasos de tratamiento y prolongación de la enfermedad e, incluso, aumento del sufrimiento. La aplicación de medidas concertadas para reducir la distribución de medicamentos falsificados sobrepasa el alcance de este documento y requiere que se ponga en marcha otro conjunto de intervenciones. Las autoridades nacionales e internacionales deberán colaborar para garantizar la aplicación de las leyes pertinentes.

Preceptos internacionales de prácticas adecuadas de promoción comercial

Es indispensable que se cumplan los preceptos internacionales relacionados con las prácticas de mercadeo (240) si se ha de mantener y mejorar la calidad y pro-

porcionar información exacta como parte de las prácticas de promoción. La vigilancia eficaz del cumplimiento de tales prácticas hace necesario el compromiso y la cooperación y supervisión internacionales (véase el Capítulo 7).

Investigación y desarrollo de vacunas y medicamentos nuevos

La investigación y el desarrollo de nuevos fármacos y vacunas son procesos caros y que toman tiempo. El establecimiento de redes de investigación internacionales y una mayor cooperación internacional para estandarizar los requisitos necesarios para registrar un nuevo medicamento podrían ser de gran ayuda a los programas de desarrollo de nuevos productos de la industria farmacéutica, con lo cual se facilitaría también la disponibilidad de nuevos medicamentos y vacunas.

Asimismo, sería útil contar con colaboración internacional para mejorar y estandarizar el diseño de los ensayos clínicos, con el fin de obtener óptimos resultados clínicamente pertinentes. Es necesario llevar a cabo más ensayos clínicos que busquen no solo demostrar la equivalencia del medicamento nuevo con otro comparable, sino también tengan por objeto identificar regímenes de tratamiento óptimos que reduzcan al mínimo la generación de resistencia. Estos estudios deberán realizarse con antimicrobianos que ya están en el mercado y con los nuevos.

Actualmente, la falta de interés de las compañías de desarrollar tratamientos para infecciones propias de las regiones más pobres del mundo es generalizada. Será necesario considerar cuidadosamente, y en colaboración con la industria, algunos incentivos nuevos y mecanismos de presión y retracción. Esto permitiría la investigación en el terreno de medicamentos y vacunas de un gran beneficio potencial para la salud, pero que no son lucrativos para la industria. También habrá que considerar los convenios y la cooperación internacional sobre derechos de propiedad, nuevos métodos de otorgar patentes y exclusividad por plazos limitados, especialmente como medios para estimular la investigación clínica y farmacéutica adicional en apoyo al proceso de obtención de licencias para las nuevas aplicaciones de los productos más antiguos que aún no se hubiesen registrado.

Investigación para abordar los vacíos del conocimiento

Es prácticamente imposible llegar a comprender todos los elementos asociados con la resistencia a los antimicrobianos. No obstante, sí se sabe claramente que hay vacíos clave en el conocimiento sobre el tema. Es necesario elaborar un programa claro que destaque los vacíos más importantes y que pueda guiar la investigación futura sobre ellos. De este modo, la información nueva, de importancia para entender y combatir la resistencia, podrá alimentar futuras acciones para conte-

ner el problema. Con el fin de evitar duplicaciones potenciales y desperdicio de esfuerzo y dinero, habrá que estimular la cooperación internacional para elaborar un programa de trabajo común. Se podría contribuir a este proceso si se prepara, y se mantiene al día, un resumen de los principales vacíos que afectan el saber actual sobre la resistencia a los antimicrobianos y su contención.

Los diversos entes a cargo del financiamiento de investigaciones tienen distintos intereses, ya sea de carácter geográfico o científico. Asimismo, procesan cada solicitud de apoyo a los protocolos de manera individual, sin un formulario genérico común. Sería de gran beneficio contar con un proceso único por medio del cual los investigadores tuvieran acceso a información sobre las instituciones que financian investigaciones, detalles acerca de cómo se establece contacto con ellas, temas de interés y requisitos para solicitar financiamiento. Esta estrategia serviría también para aumentar la coordinación entre las diversas organizaciones que subsidian la investigación y evitar duplicaciones. La OMS podría estar bien preparada para dar esos servicios, siempre y cuando las instituciones subsidiarias quieran colaborar.

La clave para obtener financiamiento de las propuestas de investigación está en su calidad, la cual también es fundamental para obtener información útil. Por lo tanto, los programas que preparan a investigadores potenciales para elaborar propuestas de investigación de alta calidad servirían para mejorar la calidad global de los estudios y reducir el derroche de dinero y tiempo. El fortalecimiento de la coordinación internacional de tales acciones de capacitación, por medio de Internet o de talleres específicos, podría ser muy beneficioso.

Apoyo internacional a la contención nacional de la resistencia a los antimicrobianos

Gran parte de la responsabilidad de poner en marcha intervenciones corresponde a los gobiernos nacionales; de hecho, hay acciones que solo el gobierno puede garantizar, incluida la provisión de bienes públicos. No obstante, en muchos países se necesitará ayuda financiera y técnica considerable para afrontar el problema de la resistencia microbiana en el ámbito más amplio dado por el fortalecimiento de los sistemas de salud y los programas de prevención y control de enfermedades. Al proporcionar colaboración bilateral, los donantes internacionales pueden desempeñar una función importante en la contención de la resistencia a los antimicrobianos, no solo en beneficio del país propiamente tal, sino del mundo entero.



PARTE C

Aplicación de la Estrategia Mundial de la OMS



Aplicación de la Estrategia Mundial de la OMS

Introducción

Con el fin de controlar las enfermedades infecciosas de mayor prevalencia, especialmente las relacionadas con la pobreza y aquellas para las que no se dispone de vacunas, los fármacos antimicrobianos deben utilizarse de manera más inteligente y, en algunos casos, más ampliamente. El acceso apropiado a agentes antimicrobianos apropiados es un aspecto sumamente importante de la salud pública. Si bien todavía se pierden muchas vidas a causa de la falta de acceso a los antimicrobianos, particularmente en la zona de África al sur del Sahara, también es cierto que ha surgido como problema mundial el uso indiscriminado de estos fármacos, especialmente los que combaten las bacterias. Esto ha resultado en la aparición de resistencia microbiana que, a su vez, ha llevado a una disminución de la eficacia de dichos medicamentos. Por lo tanto, no basta con aumentar el acceso a los antimicrobianos, ya que es necesario también dar prioridad a la promoción de su uso apropiado.

La resistencia antimicrobiana repercute en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades del ser humano, incluida la tuberculosis, malaria, el sida y las causadas por otras bacterias, virus, hongos y parásitos (12-14,43,247,248). Aun con esta variedad de agentes patógenos, las causas que dan origen a la resistencia son muy similares en todos los casos, entre ellas, las que están en la cabecera son el uso excesivo e inadecuado de los fármacos. Por lo tanto, el método para contener la resistencia desde el punto de vista más amplio es parecido para todos los agentes patógenos y enfermedades, aunque sí haya algunas diferencias en relación con su presentación clínica, dificultades de diagnóstico, estrategias de tratamiento y detección de la resistencia. Estos factores se resumen en el Cuadro 1. La aplicación eficaz de la Estrategia Mundial de la OMS debe tomar en cuenta esas diferencias y ser coherente con ellas.

Los distintos elementos que contribuyen a la aparición de resistencia a los antimicrobianos ya se trataron en la Parte B de este documento: Uso apropiado de los antimicrobianos y resistencia emergente: elementos e intervenciones. Con base en esos factores, se recomendaron intervenciones. Sin embargo, es más difícil identificar y establecer las prioridades entre esos factores en relación con su pertinencia en el ámbito regional y nacional. Además, dada la gran cantidad de intervencio-

nes recomendadas (llamadas de aquí en adelante solo intervenciones) en la Estrategia Mundial de la OMS, por razones prácticas es necesario determinar las prioridades. La selección de un conjunto básico de intervenciones para contener la resistencia podría servir enormemente a los gobiernos y trabajadores de la salud que tengan la responsabilidad de aplicar políticas nacionales.

Establecimiento de prioridades y aplicación

PRIMER PASO

Las enfermedades cuyo tratamiento requiere el uso de antimicrobianos pueden servir de base para dar el primer paso del establecimiento de prioridades. La prioridad nacional en relación con la contención de la resistencia a los antimicrobianos puede guiarse por la selección de las enfermedades que generan los problemas más importantes en el país. Con base en las pruebas que se usaron para formular la estrategia de contención de la OMS, es posible determinar cuáles son los factores más pertinentes a la resistencia antimicrobiana de las enfermedades seleccionadas (véanse los Cuadros 2 a 5). Para cada factor se señalan los grupos de intervenciones que podrían ser más eficaces, de modo que el proceso de selección de las intervenciones necesarias para contener la resistencia tenga como fundamento las enfermedades de mayor prevalencia en el país. En algunos casos, las intervenciones seleccionadas serán las más difíciles de poner en marcha. En los países donde corrientemente se encuentran todas las enfermedades infecciosas más importantes, habrá que utilizar todos los grupos de intervenciones.

Infecciones bacterianas, excepto tuberculosis

Las infecciones bacterianas que generan más enfermedad entre los seres humanos son también las que presentan más resistencia a los antimicrobianos. En este documento se han agrupado en cuatro grupos clave:

- Diarrea (cuadro 2)
- Infecciones del aparato respiratorio y meningitis (cuadro 3)
- Infecciones de transmisión sexual (cuadro 4)
- Infecciones nosocomiales (cuadro 5)



Los problemas de resistencia asociados con los tratamientos preferidos de estas enfermedades se presentan en detalle en otros documentos (12–21,101). En los cuadros 2 a 5 se resumen los factores más importantes que influyen en la aparición y propagación de la resistencia, y se establecen grupos de intervenciones que será necesario poner en marcha para combatirla.

Tuberculosis

La tuberculosis es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo entero. La resistencia al tratamiento de la enfermedad ha aumentado drásticamente en años recientes, y hay pruebas del fracaso clínico de los tratamientos y del aumento de la transmisión de persona a persona (12,13,43). La propagación de la infección por VIH, con la inmunosupresión que la acompaña, ha llevado a un aumento enorme del número de casos de tuberculosis, a menudo en las comunidades de escasos recursos y en regiones con sistemas de atención de la salud de por sí débiles. El tratamiento inapropiado, que incluye la escasez de medicamentos (suministro inadecuado o monoterapia), los fármacos de mala calidad y la falta de cumplimiento de los regímenes de tratamiento, ha sido un elemento importante de la aparición de tuberculosis multifarmacorresistente.

Aunque la tuberculosis es una infección bacteriana, se considera suficientemente distinta para merecer un enfoque particular. Además, la OMS ya ha puesto en marcha los métodos para contener la resistencia a los fármacos antituberculosos. Ante la emergencia mundial planteada por esta enfermedad, la Organización Mundial de la Salud adoptó la estrategia DOTS/TAES (tratamiento acortado directamente observado) para el control eficaz de la enfermedad (245,249). La estrategia se atiene a los siguientes principios:

- Compromiso del gobierno con el programa nacional de tuberculosis
- Detección de casos en los establecimientos generales de salud por medio de la búsqueda con examen microscópico de frotis de esputo de todos los pacientes que presentan sospecha de tuberculosis
- Administración de quimioterapia estandarizada, tratamiento corto, por lo menos a todos los casos con frotis positivo aplicada bajo observación directa y en condiciones de apropiadas de manejo de caso
- Suministro constante de todos los medicamentos antituberculosos
- Sistema de monitoreo para supervisar y evaluar el programa

Al aplicar el sistema DOTS/TAES, que actualmente se encuentra en 119 países (12,43), se previene la generación de tuberculosis multifarmacorresistente.

Esto se consigue curando todos los casos sensibles a los medicamentos que se convertirían en multirresistentes si no se tratan bajo un programa que tenga su fundamento en la estrategia DOTS/TAES. Sin embargo, el control de la tuberculosis multifarmacorresistente tiene máxima prioridad. En el Proyecto Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Fármacos Antituberculosos (a cargo de la OMS conjuntamente con la Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares), se ha identificado una variedad de países con prevalencia alta de tuberculosis multifarma-corresistente en Europa del Este, América Latina, África y Asia (12,245,250). Este tipo de tuberculosis no responde con la misma eficacia que la tuberculosis sensible al tratamiento de corta duración con fármacos de primera línea (48). Por consiguiente, la OMS y sus socios lanzaron la estrategia DOTS-Plus/TAES-Plus (43,247,251) para tratar la tuberculosis multifarmacorresistente con medicamentos de segunda línea. Esta estrategia tiene cinco componentes de DOTS/TAES, además de otros aspectos de los regímenes de tratamiento de largo plazo (18–24 meses) con fármacos de segunda línea. También utiliza pruebas para determinar la sensibilidad a los medicamentos durante el proceso del diagnóstico y durante el seguimiento de la terapia. Un grupo de expertos convocado por la OMS recopiló las recomendaciones sobre los regímenes terapéuticos para la tuberculosis multifarmacorresistente (245,249). Actualmente se están llevando a cabo estudios piloto sobre algunos de los tratamientos recomendados con el fin de determinar la factibilidad de administrar fármacos de segunda línea en las condiciones que ofrecen los programas, y su eficacia en relación con el costo. La vigilancia de la resistencia en los sitios piloto es un prerrequisito. Los datos obtenidos en estos estudios se usarán para elaborar guías de tratamiento de la tuberculosis multirresistente con base en pruebas científicas. Las guías, a su vez, desempeñarán una función vital en la contención de la resistencia de la tuberculosis.

Muchas de las intervenciones que habrá que poner en práctica para contener la resistencia de otras infecciones bacterianas, como el compromiso político, el mejoramiento del marco reglamentario, la distribución de medicamentos y las iniciativas educativas sobre la resistencia a los antimicrobianos, no solo son coherentes con las iniciativas para contener la resistencia de la tuberculosis sino que les sirven de apoyo. Ya se han identificado las prioridades de intervención para la tuberculosis (Cuadro 6).

Paludismo

Gran parte de las muertes en las zonas palúdicas son causadas por la falta de medicamentos (252). Sin embargo, la aparición de la resistencia también está menoscabando la eficacia de los tratamientos antipalúdicos en muchas zonas, y tiene el potencial de constituirse en un problema mundial de suma importancia en el futuro.

Según se resume en el Cuadro 7, uno de los elementos que más promueve la resistencia a los antipalúdicos es la falta de conocimiento sobre la enfermedad y su tratamiento apropiado de parte del paciente, que tiene como consecuencia el uso indiscriminado de la terapia de corta duración con fármacos antipalúdicos. A tal comportamiento también contribuyen las malas prácticas de prescripción y dispensación y los sistemas ineficaces de distribución. Frecuentemente, la falta de capacidad de diagnóstico crea dificultad para decidir si se debe administrar tratamiento, dado que el paludismo a menudo no presenta síntomas diferenciales. Por ejemplo, se manifiesta como fiebre, con cefalea o sin ella. Así, cuando no existe la capacidad de confirmar el diagnóstico, se establece una tendencia a tratar a todos los pacientes febriles que residen en zonas donde la enfermedad es endémica con fármacos antipalúdicos. Los sistemas de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos a menudo son débiles y no tienen la capacidad de dar información sobre la necesidad de modificar las guías de tratamiento. A pesar de que originalmente hubo indicaciones promisorias, no se dispondrá de una vacuna antipalúdica por varios años (253). Por lo tanto, la prioridad para contener la resistencia se concentra en poner en marcha las intervenciones 1, 2, 5 y 6, de acuerdo con la política de la OMS, expresada en el documento que está preparando la Oficina Regional de África (254).

Infecciones virales

El aumento del número de nuevos medicamentos antivirales y de su uso está poniendo de manifiesto la resistencia a los antimicrobianos. La resistencia *in vitro* de las cepas de VIH a los fármacos antirretrovirales aparentemente tiene correlación con el hecho de haber recibido anteriormente terapia antirretroviral y con el fracaso clínico del tratamiento (255–259). Se considera que el tratamiento combinado, que es altamente eficaz, se asocia menos con la generación de resistencia. No obstante, este es un tema de investigación científica creciente, en el que los factores que conducen la resistencia no se conocen con tanta claridad como en el caso de las infecciones por bacterias o el paludismo. A medida que aumenta el conocimiento, podrán establecerse prioridades entre las intervenciones. Actualmente parece claro que los elementos importantes son mejorar la educación del paciente y de quien le prescribe los medicamentos (intervenciones de los grupos 1 y 2), crear regulaciones gubernamentales para otorgar las licencias y vigilar la resistencia (intervenciones del grupo 5). Asimismo, habrá que tratar los aspectos del desarrollo de medicamentos y vacunas (grupo 6).

Conclusiones relacionadas con el primer paso

Dados los aspectos específicos de la contención de la resistencia en relación con la tuberculosis, el paludismo y la infección por VIH y los programas que ya es-

tán en marcha, se propone que la primera fase de la Estrategia Mundial de la OMS se dirija a las infecciones bacterianas, excepto la tuberculosis. Las valiosas lecciones que se haya aprendido en esta primera fase deberían afectar la aplicación de métodos para contener la resistencia de los microorganismos que causan tuberculosis, paludismo e infecciones virales. Sin embargo, dado los factores comunes que afectan la resistencia de todas las enfermedades, muchas intervenciones creadas para contener la resistencia de infecciones bacterianas, como el compromiso político, la reglamentación, el fortalecimiento del laboratorio, la vigilancia y la educación, contribuirán también a la contención de la resistencia de otras enfermedades en el ámbito nacional.

SEGUNDO PASO

Definición de un grupo de intervenciones básicas para contener la resistencia a los medicamentos antibacterianos

Si bien el establecimiento de prioridades según grupos de enfermedades sirve para dirigir en parte la puesta en marcha de intervenciones, es necesario seleccionar un conjunto de intervenciones básicas de cada grupo de intervenciones, especialmente con respecto a los grupos 1, 2, 3, 5 y 7. Los asuntos relacionados con el grupo 4 (administración de antimicrobianos a animales de consumo humano) recientemente han sido objeto de extensos procesos de consulta convocados por la OMS, e incluyen primordialmente intervenciones para llevar a cabo en torno a la industria agropecuaria (2). Por lo tanto, no se tratan más a fondo en este documento. Las intervenciones relacionadas con el desarrollo de medicamentos y vacunas y los aspectos internacionales de la contención de la resistencia son sumamente importantes, pero al depender de factores que afectan a más de un país y de los cuales varios se refieren a investigaciones multinacionales de la industria farmacéutica, la prioridad que se les asigne en el ámbito nacional es menos pertinente.

En resumen, la aplicación de la Estrategia Mundial de la OMS en el país requiere que se establezcan prioridades entre las intervenciones de los grupos 1, 2, 3, 5 y 7. Este ejercicio se presenta en el tercer paso, y tiene su fundamento en las pruebas disponibles que se resumen en la Parte B. En los casos en que no se dispone de pruebas, las prioridades tienen como base el consenso de grupos de expertos calificados que la OMS ha convocado con ese fin.

TERCER PASO

Establecimiento de prioridades entre las intervenciones de un mismo grupo

En cada grupo de intervenciones, algunas tienen más prioridad según sus méritos relativos. Aquí se han ordenado de acuerdo con la secuencia e importancia de



su aplicación. Para realizar esta tarea compleja, hubo que considerar múltiples factores en relación con cada intervención, a saber:

- importancia global de la intervención para mejorar el uso apropiado de los antimicrobianos y contener la resistencia a esos medicamentos
- impacto potencial, tomando en cuenta el costo asociado con poner en marcha la intervención
- grado de complejidad de la intervención en relación con la capacidad de los sistemas de atención de la salud y la realidad política
- tiempo que toma poner en práctica la intervención y demora que puede haber antes de obtener resultados
- exactitud con la que la mayoría de los sistemas de salud podrían medir la eficacia de cada intervención
- relación entre las diversas intervenciones, incluida la necesidad de llevarlas a cabo en una secuencia lógica.

Establecimiento de prioridades entre los grupos de intervenciones

Después de establecer prioridades entre las intervenciones de cada grupo, se ordenaron las intervenciones según su importancia global y la secuencia en que se deberían poner en práctica, al margen del grupo al que pertenecían. Se reconoció que algunas prioridades varían según el sistema de atención sanitaria en el que se aplican; aún así, se encontró que esa consideración no afectaba significativamente la importancia que se pudiera asignar a la mayoría de las intervenciones de mucha prioridad.

Los resultados del tercer paso se presentan en el Cuadro 8. Las intervenciones se agrupan según el orden en que deben ponerse en efecto, empezando por las más importantes hasta llegar a las que, si bien son importantes, dependen de que se haya puesto en práctica otras intervenciones, o a las que en realidad tienen menos prioridad. En cada prioridad, por ejemplo, primera, segunda o tercera, las intervenciones aparecen en orden exclusivamente numérico, y deberá asignárseles la misma importancia. Por ejemplo, en el grupo 1, se considera igualmente importante poner en marcha las intervenciones 1.2 y 1.3, y ambas tienen más prioridad que la 1.1 (segunda prioridad) o la 1.4 y 1.5 (tercera).

Es más difícil comparar entre grupos de intervenciones, pero es necesario hacerlo para lograr su aplicación lógica y eficaz. En el ámbito de la realidad nacional, habrá que tomar en cuenta a los sectores que participarán en la puesta en marcha de las intervenciones con el fin de que se pueda elaborar un plan de acción.

Cabe subrayar que el proceso de establecer prioridades es solo una guía para poner en práctica las inter-

venciones y no una serie de normas rígidas. Hay diferentes circunstancias nacionales, sistemas de salud y problemas sanitarios causados por infecciones que afectan el orden práctico en que se pueden poner en marcha las intervenciones y la importancia local relativa de cada una. Esto no se refleja exactamente en el Cuadro 8. No obstante, ese cuadro proporciona una guía para establecer prioridades y la secuencia en que se podrían poner en marcha las intervenciones de los grupos 1, 2, 3, 5 y 7.

Guía para poner en práctica las intervenciones

Para aplicar las intervenciones de manera eficaz, es necesario contar con una serie de elementos clave, incluso un plan de acción claro, delegación de autoridad y poder de actuar, recursos y mecanismos adecuados para evaluar la eficacia de las intervenciones, con el fin de dar información que alimente la decisión sobre estrategias futuras. Por lo tanto, las intervenciones consideradas de máxima prioridad y fundamentales durante el proceso de establecimiento de prioridades (véase el Cuadro 8) se han analizado más detalladamente, especialmente con respecto a los siguientes elementos de importancia para ponerlas en marcha:

- método óptimo para ponerlas en efecto
- quién debe iniciar la intervención, asumir la responsabilidad y gestión de la misma y evaluarla
- los indicadores de proceso y resultado que se utilicen para evaluarla.

Las guías propuestas para poner en práctica las intervenciones se describen detalladamente en “Modelo de marco de referencia sugerido para poner en práctica las intervenciones fundamentales”.

Monitoreo de los resultados

Para que la Estrategia Mundial de la OMS sea un éxito, es indispensable contar con un sistema para observar el proceso, de modo que se garantice que las intervenciones que se diseñen sean apropiadas y bien dirigidas, y para vigilar su efecto en el uso de antimicrobianos y en la prevalencia de la resistencia. Será difícil interpretar el efecto de las intervenciones sin información precisa sobre el uso de antimicrobianos y la resistencia a dichos fármacos y las tendencias de ambos fenómenos. Por lo tanto, una prioridad de la Estrategia Mundial de la OMS es que en todos los países se establezca un sistema apropiado para vigilar con exactitud el uso de antimicrobianos y la resistencia a esos fármacos (intervención del grupo 5).

Resumen

El plan modelo de la Estrategia Mundial de la OMS es solo una guía. Hay diferentes circunstancias naciona-

les, sistemas de salud y problemas sanitarios causados por infecciones que pueden afectar los métodos elegidos por los gobiernos para contener la resistencia a los antimicrobianos. No obstante, este es un tema complejo en el cual a menudo los detalles encubren el panorama global. El proceso escalonado descrito en párrafos anteriores trata de destacar las intervenciones más importantes y de determinar un orden lógico para ponerlas en efecto. La forma en que se aplique la Estrategia Mundial de la OMS para Contener la Resistencia a los Antimicrobianos dependerá de cada país, sin embargo, los resultados que se obtengan afectarán al mundo entero.



Intervenciones recomendadas

1. LOS PACIENTES Y LA COMUNIDAD EN GENERAL

Educación

- 1.1 Educar a los pacientes y a la comunidad en general sobre el uso adecuado de los antimicrobianos.
- 1.2 Educar a los pacientes sobre la importancia de tomar medidas para prevenir las infecciones, como la inmunización, la lucha contra los vectores, el uso de mosquiteros, y otras.
- 1.3 Enseñar a los pacientes medidas sencillas para reducir la transmisión de la infección en el hogar y en la comunidad, como el lavado de manos, la higiene alimentaria, y otras.
- 1.4 Fomentar un comportamiento adecuado e informado de búsqueda de atención de la salud.
- 1.5 Enseñar a los pacientes que existen otras opciones para aliviar los síntomas y desalentar el inicio del tratamiento por iniciativa propia, salvo en determinadas circunstancias.

2. QUIENES PRESCRIBEN Y DISPENSAN

Educación

- 2.1 Educar a todo grupo de personas que prescriba o dispense antimicrobianos (incluido el sector informal) sobre la importancia de usar adecuadamente estos fármacos y de contener la resistencia.
- 2.2 Educar a todos los grupos de personas que prescriben antimicrobianos sobre la prevención de enfermedades (incluida la inmunización) y la lucha contra las infecciones.
- 2.3 Promover programas educativos sobre el diagnóstico y tratamiento correcto de las infecciones comunes destinados a todas las carreras (formación básica y de posgrado) para profesionales de la salud, veterinarios y personal que prescribe y dispensa antimicrobianos.
- 2.4 Alentar a todo el que prescribe o dispensa antimicrobianos a educar a sus pacientes sobre el uso apropiado de estos medicamentos y la importancia de cumplir estrictamente las indicaciones de la prescripción.
- 2.5 Educar a todos los grupos que prescriben o dispensan antimicrobianos sobre los factores que pueden influir significativamente en sus propios hábitos de prescripción, entre los que se encuentran los incentivos económicos, las actividades de promoción y los estímulos de la industria farmacéutica.

Tratamiento, directrices y formularios

- 2.6 Mejorar la utilización de antimicrobianos mediante la supervisión y el fomento de buenas prácticas clínicas, especialmente de las estrategias de diagnóstico y de tratamiento.
- 2.7 Evaluar las prácticas de prescripción y dispensación y recurrir a grupos de pares o a comparaciones con referencias externas para dar re-

troalimentación y respaldar las prácticas adecuadas de prescripción de antimicrobianos.

- 2.8 Alentar la formulación y la aplicación de pautas y algoritmos de tratamiento para promover un uso adecuado de los antimicrobianos.
- 2.9 Invertir de autoridad a los responsables de los formularios de medicamentos para limitar la prescripción a un número adecuado de antimicrobianos seleccionados.

Reglamentación

- 2.10 Vincular los requisitos de registro profesional de las personas que prescriben o dispensan antimicrobianos a requisitos de formación continua.

3. HOSPITALES

Gestión

- 3.1 Establecer programas de control de las infecciones nosocomiales con base en las prácticas óptimas vigentes, que asuman la responsabilidad de lidiar eficazmente con la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales y garantizar a todos los hospitales el acceso a tales programas.
- 3.3 Crear en los hospitales comités terapéuticos eficaces que puedan supervisar el uso de antimicrobianos en esas instituciones.
- 3.3 Formular y actualizar periódicamente directrices para el tratamiento y la profilaxis con antimicrobianos, así como formularios antimicrobianos hospitalarios.
- 3.4 Hacer el monitoreo del uso de antimicrobianos, incluidas la cantidad y modalidad de utilización, y remitir los resultados registrados a las personas que prescriben dichos fármacos.

Laboratorios de diagnóstico

- 3.5 Garantizar la disponibilidad de servicios de laboratorio microbiológicos que correspondan al tipo de hospital, por ejemplo, secundario o terciario.
- 3.6 Velar por el desempeño y la garantía de la calidad de las pruebas de diagnóstico, de determinación microbiológica y de sensibilidad de los agentes patógenos fundamentales a los antimicrobianos, e informar oportunamente sobre los resultados.
- 3.7 Garantizar el registro de los datos de laboratorio, de preferencia en una base de datos; el uso oportuno de los datos para elaborar informes clínicos y epidemiológicos útiles para la vigilancia de la resistencia de los agentes patógenos y las infecciones comunes, y la comunicación de los resultados a las personas que prescriben y al programa de control de infecciones nosocomiales.

Interacción con la industria farmacéutica

- 3.8 Controlar y vigilar las actividades de promoción de las empresas farmacéuticas en el medio hospitalario, y velar por que esas actividades proporcionen un beneficio educativo.

4. ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS A LOS ANIMALES DESTINADOS AL CONSUMO HUMANO

Este tema se ha tratado en reuniones de consulta específicas que culminaron con la elaboración de «WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food» (Principios mundiales OMS para la contención de la resistencia a los antimicrobianos en los animales destinados al consumo).^{*} Aquí solo se presenta un resumen de las recomendaciones emitidas, pero en el documento de principios se publican en su totalidad.

Resumen

- 4.1 Hacer obligatoria la prescripción de todos los antimicrobianos que se utilizan en la lucha contra las enfermedades de los animales destinados al consumo humano.
- 4.2 Si no se dispone de una evaluación de su inocuidad para la salud pública, habrá que interrumpir o reducir paulatinamente la administración de fármacos para estimular el crecimiento en los casos en que tales productos se utilicen también para el tratamiento de seres humanos.
- 4.3 Crear sistemas nacionales de vigilancia de la administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano.
- 4.4 Evaluar la inocuidad de los antimicrobianos antes de otorgar las licencias. La evaluación deberá caracterizar la resistencia potencial a los medicamentos de uso humano.
- 4.5 Llevar a cabo la vigilancia de la resistencia para detectar nuevos problemas de salud y tomar medidas correctivas para proteger la salud humana.
- 4.6 Formular directrices dirigidas a los veterinarios a fin de reducir la administración excesiva e indebida de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano.

5. GOBIERNOS NACIONALES Y SISTEMAS DE SALUD

Actividades de sensibilización y acción intersectorial

- 5.1 Declarar prioridad nacional la contención de la resistencia a los antimicrobianos.
 - Crear un grupo de trabajo intersectorial nacional (integrado por profesionales de la salud, veterinarios, peritos agrónomos, representantes de la industria farmacéutica, del gobierno y de los medios de comunicación, consumidores y otras partes interesadas) para sensibilizar acerca de la resistencia a los antimicrobianos, organizar el acopio de datos y supervisar a los grupos de trabajo locales. Por razones prácticas, es posible que estos grupos de trabajo tengan que ser gubernamentales y que reciban información de numerosos sectores.
 - Asignar recursos para promover que se lleven a cabo intervenciones para contener la resis-

tencia, incluso las que llevan al uso adecuado de medicamentos antimicrobianos, el control y la prevención de las infecciones y las actividades de investigación.

- Elaborar indicadores para el monitoreo y la evaluación de los efectos de la estrategia para contener la resistencia a los antimicrobianos.

Reglamentación

- 5.2 Establecer un sistema de registro eficaz de los lugares donde se dispensan fármacos antimicrobianos.
- 5.3 Exigir receta médica para obtener medicamentos antimicrobianos, salvo en circunstancias especiales en las que podrían dispensarse por recomendación de otros profesionales de la salud que hayan recibido capacitación con ese fin.
- 5.4 Relacionar la condición de fármaco que requiere receta médica con los reglamentos que rigen la venta, el suministro, la dispensación y las actividades de promoción autorizadas de los agentes antimicrobianos, y establecer mecanismos que le faciliten al personal de la salud el cumplimiento de las disposiciones y sistemas para vigilarlo.
- 5.5 Velar por que únicamente se autorice la venta de los antimicrobianos que cumplan con las normas internacionales de calidad, inocuidad y eficacia.
- 5.6 Obligar por medios legales a que los fabricantes reúnan datos sobre la distribución de antimicrobianos (incluidas la importación y la exportación) e informen al respecto.
- 5.7 Crear incentivos económicos para un uso adecuado de los antimicrobianos.

Políticas y directrices

- 5.8 Elaborar y actualizar constantemente pautas nacionales de tratamiento con antimicrobianos y fomentar su aplicación.
- 5.9 Establecer una lista de medicamentos esenciales que se ajuste a las pautas nacionales modelo de tratamiento y garantizar el acceso a los medicamentos y su calidad.
- 5.10 Aumentar la cobertura de inmunización y potenciar otras medidas para la prevención de enfermedades, de modo que se reduzca la necesidad de usar antimicrobianos.

Educación

- 5.11 Aprovechar al máximo, y mantener la eficacia, de la lista de medicamentos esenciales y de las pautas modelo de tratamiento mediante programas educativos para profesionales de la salud, estudiantes de medicina y de posgrado. El contenido de los programas deberá incluir la importancia de usar los antimicrobianos debidamente y de contener la resistencia a dichos medicamentos.
- 5.12 Garantizar que las personas que prescriben antimicrobianos tengan acceso a la documentación autorizada sobre la prescripción de cada fármaco específico.

^{*} http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html



Vigilancia de la resistencia, uso de los antimicrobianos y carga de morbilidad

- 5.13 Designar o crear laboratorios de referencia microbiológica para coordinar una vigilancia eficaz y epidemiológicamente acertada de la resistencia de los agentes patógenos comunes a los antimicrobianos, tanto en la comunidad como en hospitales y otros servicios de atención de la salud. Estos laboratorios deberían, por lo menos, cumplir los requisitos de la recomendación 3.6.
- 5.14 Adaptar y aplicar los sistemas modelo de la OMS para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y garantizar que los datos se proporcionen al grupo especial de trabajo nacional e intersectorial, a las autoridades encargadas de las pautas modelo de tratamiento nacionales y de las políticas en materia de medicamentos y a quienes recetan los fármacos.
- 5.15 Establecer sistemas para la vigilancia del uso de antimicrobianos en los hospitales y en la comunidad, y relacionar los resultados así obtenidos con los datos sobre la resistencia y la vigilancia de las enfermedades.
- 5.16 Establecer sistemas de vigilancia de los principales síndromes y enfermedades infecciosas, según las prioridades del país, y vincular esta información con otros datos de la vigilancia.

6. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS Y VACUNAS

- 6.1 Fomentar la cooperación entre la industria farmacéutica, entes gubernamentales e instituciones académicas para investigar nuevos medicamentos y vacunas
- 6.2 Estimular los programas de desarrollo de medicamentos que traten de optimizar los esquemas terapéuticos en cuanto a su inocuidad, eficacia y riesgo de selección de organismos resistentes.
- 6.3 Establecer incentivos para que la industria invierta en investigación y en el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos.
- 6.4 Estudiar el establecimiento o aplicación de procedimientos acelerados de autorización para comercializar fármacos nuevos que sean inocuos.
- 6.5 Estudiar la aplicación de un régimen de medicamentos huérfanos* cuando se disponga de uno y sea pertinente.
- 6.6 Otorgar exclusividad, por un tiempo determinado, de las nuevas fórmulas e indicaciones para el uso de antimicrobianos.
- 6.7 Armonizar los derechos de propiedad intelectual para dar protección adecuada a las patentes de nuevos agentes antimicrobianos y vacunas.
- 6.8 Buscar fórmulas de asociación innovadoras con la industria farmacéutica con el fin de mejorar el acceso a los medicamentos esenciales más nuevos.

* Medicamento que no tiene interés comercial para las compañías farmacéuticas.

7. PROMOCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

- 7.1 Obligar a la industria farmacéutica a atenerse a los códigos de prácticas nacionales e internacionales que rigen las actividades de promoción.
- 7.2 Garantizar que los códigos de prácticas nacionales o internacionales abarquen la publicidad dirigida al consumidor, incluida la propaganda por Internet.
- 7.3 Establecer sistemas de vigilancia en relación con el cumplimiento de la legislación sobre actividades de promoción.
- 7.4 Identificar y eliminar los incentivos económicos que fomentan el uso indebido de los antimicrobianos.
- 7.5 Crear conciencia entre el personal de salud que receta fármacos antimicrobianos en cuanto a que la promoción conforme a la hoja de datos no constituye necesariamente un uso adecuado de esos fármacos.

8. ASPECTOS INTERNACIONALES DE LA CONTENCIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

- 8.1 Fomentar la colaboración entre gobiernos, organizaciones no gubernamentales, asociaciones profesionales y organismos internacionales para lograr una aceptación de que la resistencia a los antimicrobianos es un asunto importante. Esta colaboración también deberá servir para mandar mensajes congruentes, sencillos y exactos sobre la importancia del uso de los antimicrobianos y sobre la resistencia a estos fármacos y su contención, y para aplicar estrategias que permitan contener la resistencia.
- 8.2 Considerar que la información obtenida por medio de la vigilancia del uso de antimicrobianos y su resistencia es un bien público internacional para la salud al cual todos los gobiernos deben contribuir.
- 8.3 Estimular a gobiernos, organizaciones no gubernamentales, asociaciones profesionales y organismos internacionales a apoyar la organización de redes que cuenten con personal capacitado e infraestructura adecuada para asumir una vigilancia epidemiológica válida de la resistencia y del uso de antimicrobianos, con el fin de disponer de información que permita contener óptimamente la resistencia.
- 8.4 Dar apoyo a la donación de medicamentos de acuerdo con las directrices correspondientes de las Naciones Unidas.*
- 8.5 Fomentar la creación de equipos de inspección internacionales que tengan la capacidad de hacer evaluaciones válidas de las fábricas de productos farmacéuticos.

* *Directrices interorganismos. Directrices sobre donativos de medicamentos*, revisión 1999. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999. WHO/EDM/PAR/99.4.

- 8.6 Fomentar una estrategia internacional para luchar contra la falsificación de antimicrobianos que se ajuste a las directrices de la OMS.**
- 8.7 Fomentar estrategias innovadoras como incentivos para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y vacunas para las enfermedades desatendidas.
- 8.8 Crear una base de datos internacional de organismos de financiación de investigaciones interesados en el tema de la resistencia a los antimicrobianos.
- 8.9 Establecer programas nuevos y fortalecer los existentes para que los investigadores mejoren el diseño, la preparación y la ejecución de proyectos de investigación sobre la contención de la resistencia a los antimicrobianos.

** *Counterfeit drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999. WHO/EDM/QSM/99.1.



CUADRO 1. COMPARACIÓN DE ELEMENTOS DE LA RESISTENCIA SEGÚN ENFERMEDAD

Elemento	Infección bacteriana	Tuberculosis	Paludismo	Infección por VIH
Uso apropiado importante	Sí	Sí	Sí	Sí
Uso inapropiado contribuye al aumento de la resistencia	Sí	Sí	Sí	Sí
Necesidad de medicamentos nuevos	Sí	Sí	Sí	Sí
Detección del agente patógeno	Relativamente fácil y factible	Fácil	Fácil	Fácil
Detección de resistencia <i>in vitro</i>	Relativamente fácil y factible	Factible, pero cara	Difícil, cara y rara vez factible	Difícil, cara y escasa
Indicación de tratamiento	Según el agente patógeno ($\pm$ resistencia)	Según el agente	A menudo de carácter sintomático	Según el agente
Observación del tratamiento	No	Sí: DOT	No	No
Tratamiento antimicrobiano	Agente único Corta duración	Agentes múltiples Larga duración	1 agente Corta duración	Agentes múltiples; de por vida
Interacción con VIH	Alguna; especialmente, riesgo de infección nosocomial	Grave: riesgo personal y nosocomial	Posiblemente	—
Efecto potencial de un programa en otro	Sí Algunos antibióticos afectan la resistencia a los antipalúdicos	Poco Excepto en relación con el uso de rifampicina para tratar <i>Staphylococcus</i> spp.	Alguno. Por ejemplo, doxiciclina, sulfadoxina-pirimetamina	Sí. Por ejemplo, profilaxis con cotrimoxazol + isoniazida

CUADRO 2. INFECCIONES BACTERIANAS (EXCEPTO TUBERCULOSIS): ENFERMEDADES DIARREICAS

Agente patógeno	Factores importantes				
	Uso humano inadecuado en la comunidad	Uso humano inadecuado en el hospital	Uso inadecuado en la industria agropecuaria	Importancia de la vigilancia de la resistencia antibacteriana	Vacunas potencialmente importantes para uso futuro
<i>Campylobacter</i> spp.	+/-	-	+++	++	-
<i>Shigella</i> spp.	++	-	+/-	++	-
<i>Salmonella</i> spp:					
<i>S. typhi</i> y <i>S. paratyphi</i>	++	-	-	+++	+
Salmonelas no tifoideas	-/+	-	+++	+++	-
<i>Vibrio cholerae</i>	+	-	-	+++	+
Enfermedades diarreicas como un todo	+/++		++/++	+++	-/+
	Alta prioridad Intervenciones de los grupos 1, 2, 5 y 7		Alta prioridad Intervenciones de los grupos 4 y 7	Alta prioridad Intervenciones del grupo 5	Prioridad moderada Intervenciones del grupo 6

Intervenciones de alta prioridad

- Grupo 1 Pacientes y la comunidad en general
- Grupo 2 Quienes prescriben y dispensan
- Grupo 4 Administración de antimicrobianos a animales destinados al consumo humano
- Grupo 5 Gobiernos nacionales y sistemas de salud
- Grupo 7 Promoción de los medicamentos

CUADRO 3. INFECCIONES BACTERIANAS (EXCEPTO TUBERCULOSIS): INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO Y MENINGITIS

Agente patógeno	Factores importantes				
	Uso humano inadecuado en la comunidad	Uso humano inadecuado en el hospital	Uso inadecuado en la industria agropecuaria	Importancia de la vigilancia de la resistencia antibacteriana	Vacunas potencialmente importantes para uso futuro
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	+	-	+++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	++	-	-	++	+++
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	-	-	+	+
Enfermedades respiratorias como un todo	+++	+		++/+++	+++
	Alta prioridad Intervenciones de los grupos 1, 2, 5 y 7	Prioridad moderada Intervenciones de los grupos 3 y 7		Alta prioridad Intervenciones del grupo 5	Alta prioridad Intervenciones del grupo 6

Intervenciones de alta prioridad

- Grupo 1 Pacientes y la comunidad en general
- Grupo 2 Quienes prescriben y dispensan
- Grupo 5 Gobiernos nacionales y sistemas de salud
- Grupo 6 Desarrollo de medicamentos y vacunas
- Grupo 7 Promoción de los medicamentos



CUADRO 4. INFECCIONES BACTERIANAS (EXCEPTO TUBERCULOSIS): INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Agente patógeno	Factores importantes				
	Uso humano inadecuado en la comunidad	Uso humano inadecuado en el hospital	Uso inadecuado en la industria agropecuaria	Importancia de la vigilancia de la resistencia antibacteriana	Vacunas potencialmente importantes para uso futuro
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+++	–	–	+++	–
<i>Haemophilus ducreyi</i>	+++	–	–	+++	–
<i>Treponema pallidum</i>	–	–	–	–	–
<i>Chlamydia trachomatis</i>	–	–	–	–	–

Enfermedades de transmisión sexual como un todo	+++	+++
---	-----	-----

Alta prioridad Intervenciones de los grupos 1, 2, 5 y 7	Alta prioridad Intervenciones del grupo 5
--	--

Intervenciones de alta prioridad

- Grupo 1 Pacientes y la comunidad en general
 Grupo 2 Quienes prescriben y dispensan
 Grupo 5 Gobiernos nacionales y sistemas de salud
 Grupo 7 Promoción de los medicamentos

CUADRO 5. INFECCIONES BACTERIANAS (EXCEPTO TUBERCULOSIS): INFECCIONES NOSOCOMIALES

Agente patógeno	Factores importantes				
	Uso humano inadecuado en la comunidad	Uso humano inadecuado en el hospital	Uso inadecuado en la industria agropecuaria	Importancia de la vigilancia de la resistencia antibacteriana	Vacunas potencialmente importantes para uso futuro
Bacilos grampositivos spp:					
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+++	–	+++	–
<i>Streptococcus</i>	–	+	–	–	–
<i>Enterococcus</i>	–	+++	+ / ++	++	–
Bacilos gramnegativos spp:					
<i>Escherichia coli</i>	+	++	+	++	–
<i>Enterobacter</i> spp	+	+++	–	+++	–
<i>Klebsiella</i> spp	+	+++	–	+++	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	+++	–	++	–
Hongos	–	++	–	–	–

Infecciones nosocomiales como un todo	+	++ / +++	+	+++
---------------------------------------	---	----------	---	-----

Alta prioridad Intervenciones de los grupos 1, 2, 5 y 7	Alta prioridad Intervenciones de los grupos 3 y 7	Prioridad moderada Intervenciones del grupo 4	Alta prioridad Intervenciones del grupo 5
--	--	--	--

Intervenciones de alta prioridad

- Grupo 1 Pacientes y la comunidad en general
 Grupo 2 Quienes prescriben y dispensan
 Grupo 3 Hospitales
 Grupo 5 Gobiernos nacionales y sistemas de salud
 Grupo 7 Promoción de los medicamentos

TABLE 6. TUBERCULOSIS

Agente patógeno	Factores importantes				
	Uso humano inadecuado en la comunidad	Uso humano inadecuado en el hospital	Uso inadecuado en la industria agropecuaria	Importancia de la vigilancia de la resistencia antibacteriana	Vacunas potencialmente importantes para uso futuro
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	++	–	–	+++	+/-
Tuberculosis como un todo	++			+++	+
	Alta prioridad Intervenciones de los grupos 1, 2 y 5			Alta prioridad Intervenciones del grupo 5	Prioridad moderada Intervenciones del grupo 6

Intervenciones de alta prioridad

- Grupo 1 Pacientes y la comunidad en general
 Grupo 2 Quienes prescriben y dispensan
 Grupo 5 Gobiernos nacionales y sistemas de salud

TABLE 7. MALARIA

Agente patógeno	Factores importantes				
	Uso humano inadecuado en la comunidad	Uso humano inadecuado en el hospital	Uso inadecuado en la industria agropecuaria	Importancia de la vigilancia de la resistencia antibacteriana	Vacunas potencialmente importantes para uso futuro
<i>Plasmodium vivax / ovale / malariae</i>	+	–	–	+	–
<i>Plasmodium falciparum</i>	+++	–	–	+++	+/-
Paludismo como un todo	++			+++	+/-
	Alta prioridad Intervenciones de los grupos 1, 2 y 5			Alta prioridad Intervenciones del grupo 5	Prioridad moderada Intervenciones del grupo 6

Intervenciones de alta prioridad

- Grupo 1 Pacientes y la comunidad en general
 Grupo 2 Quienes prescriben y dispensan
 Grupo 5 Gobiernos nacionales y sistemas de salud



**CUADRO 8. PRIORIDAD DE LAS INTERVENCIONES: INTERVENCIONES NACIONALES FUNDAMENTALES
(EXCEPTO LAS DE LOS GRUPOS 4 Y 6)**

Grupo de intervenciones	Orden de prioridad			
	Fundamental	Primero	Segundo	Tercero
1. Pacientes y la comunidad en general		1.2	1.1	1.4
		1.3		1.5
2. Quienes prescriben y dispensan		2.1	2.6	2.4
		2.2	2.7	2.5
		2.3	2.9	2.10
		2.8		
3. Hospitales		3.1	3.2	
		3.5	3.3	
		3.6	3.4	
			3.7	
			3.8	
5. Gobiernos nacionales y sistemas de salud	5.1	5.3	5.2	5.6
	5.13	5.5	5.4	5.7
		5.8	5.12	
		5.9	5.14	
		5.11	5.15	
			5.16	
7. Promoción de medicamentos			7.1	7.4
			7.2	7.5
			7.3	

Modelo de marco de referencia sugerido para poner en práctica las intervenciones fundamentales (excepto las del grupo 4)

INTERVENCIONES – PRIORIDAD PARA LA APLICACIÓN: FUNDAMENTAL

Intervención 5.1	Declarar prioridad nacional la contención de la resistencia a los antimicrobianos. ● Crear un grupo de trabajo intersectorial nacional (integrado por profesionales de la salud, veterinarios, peritos agrónomos, representantes de la industria farmacéutica, del gobierno y de los medios de comunicación, consumidores y otras partes interesadas) para sensibilizar acerca de la resistencia a los antimicrobianos, organizar el acopio de datos y supervisar a los grupos de trabajo locales. Por razones prácticas, es posible que estos grupos de trabajo tengan que ser gubernamentales y que reciban información de numerosos sectores. ● Asignar recursos para promover que se lleven a cabo intervenciones para contener la resistencia, incluso las que llevan al uso adecuado de medicamentos antimicrobianos, el control y la prevención de las infecciones y las actividades de investigación. ● Elaborar indicadores para el monitoreo y la evaluación de los efectos de la estrategia para contener la resistencia a los antimicrobianos.
Puesta en marcha:	● Elaborar una estrategia nacional y asignarle prioridad nacional.
Quién debe iniciarla:	● Ministerio de salud ● Contribución de otras partes interesadas (por ejemplo, colegios profesionales) ● La OMS puede colaborar y contribuir
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional nombrado por el ministerio de salud ● Es necesario asignar recursos suficientes
Quién debe evaluarla:	● La OMS por medio de sus oficinas regionales
Indicadores de proceso	● Nombramiento del grupo de trabajo intersectorial nacional ● Asignación de recursos suficientes
Indicadores de resultados	● ¿Se ha elaborado la estrategia nacional?
Intervención 5.13	● Designar o crear laboratorios de referencia microbiológica para coordinar una vigilancia eficaz y epidemiológicamente acertada de la resistencia de los agentes patógenos comunes a los antimicrobianos, tanto en la comunidad como en hospitales y otros servicios de atención de la salud. Estos laboratorios deberían, por lo menos, cumplir los requisitos de la recomendación 3.6.
Puesta en marcha :	● Establecimiento por mandato gubernamental
Quién debe iniciarla:	● Ministerio de salud ● Es necesario asignar recursos suficientes
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Laboratorios de referencia que respondan al departamento de salud gubernamental
Quién debe evaluarla:	● Evaluación interna y externa (internacional), programas de garantía de calidad y evaluación del desempeño ● Auditoría del grupo de trabajo intersectorial nacional
Indicadores de proceso	● Pruebas de que se supervisa nacionalmente la vigilancia de la resistencia ● Documentación con datos sobre la resistencia



INTERVENCIONES – PRIORIDAD PARA LA APLICACIÓN: FUNDAMENTAL (cont.)

Indicadores de resultados	● Comunicación periódica de los datos de la resistencia al grupo de trabajo intersectorial nacional y al departamento de salud gubernamental ● Compromiso de educar y capacitar al personal de laboratorio que incluya transferencia de tecnología
---------------------------	---

INTERVENCIONES – PRIORIDAD PARA LA APLICACIÓN: PRIMERA

Intervención 1.2	Educación a los pacientes sobre la importancia de tomar medidas para prevenir las infecciones, como la inmunización, la lucha contra los vectores, el uso de mosquiteros, y otras.
-------------------------	--

Puesta en marcha:	● Elaborar una estrategia nacional y asignarle prioridad nacional
Quién debe iniciarla:	● Ministerio de salud ● Contribución de otras partes interesadas (por ejemplo, colegios profesionales) ● La OMS puede colaborar y contribuir
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional (por ejemplo, nombrado por el ministerio de salud) ● Es necesario asignar recursos suficientes
Quién debe evaluarla:	● La OMS por medio de sus oficinas regionales ● Ministerio de salud
Indicadores de proceso	● Nombramiento del grupo de trabajo intersectorial nacional ● Asignación de recursos suficientes
Indicadores de resultados	● ¿Se ha elaborado la estrategia nacional? ● Tasa de inmunización

Intervención 1.3	Enseñar a los pacientes medidas sencillas para reducir la transmisión de la infección en el hogar y en la comunidad, como el lavado de manos, la higiene alimentaria, y otras
-------------------------	---

Puesta en marcha:	● Elaborar una estrategia nacional y asignarle prioridad nacional.
Quién debe iniciarla:	● Ministerio de salud ● Contribución de otras partes interesadas (por ejemplo, colegios profesionales) ● La OMS puede colaborar y contribuir
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional (por ejemplo, nombrado por el ministerio de salud) ● Es necesario asignar recursos suficientes
Quién debe evaluarla:	● La OMS por medio de sus oficinas regionales ● Ministerio de salud
Indicadores de proceso	● Nombramiento del grupo de trabajo intersectorial nacional ● Asignación de recursos suficientes
Indicadores de resultados	● ¿Se ha elaborado la estrategia nacional

Intervenciones 2.1 y 2.2	2.1 Educar a todo grupo de personas que prescriba o dispense antimicrobianos (incluido el sector informal) sobre la importancia de usar adecuadamente estos fármacos y de contener la resistencia. 2.2 Educar a todos los grupos de personas que prescriben antimicrobianos sobre la prevención de enfermedades (incluida la inmunización) y la lucha contra las infecciones.
---------------------------------	---

INTERVENCIONES – PRIORIDAD PARA LA APLICACIÓN: PRIMERA (cont.)

Puesta en marcha:	● Elaborar una estrategia nacional y asignarle prioridad nacional ● Identificar organizaciones, líderes de opinión y educadores interesados y fuentes de información apropiadas
Quién debe iniciarlas:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Organizaciones, por delegación del grupo de trabajo intersectorial nacional
Quién debe evaluarlas:	● Ministerio de salud ● Grupo de trabajo intersectorial nacional ● Organizaciones profesionales, universidades y otras organizaciones, por delegación
Indicadores de proceso	● Líderes de opinión, evaluaciones cualitativas y cuantitativas de exposición educativa
Indicadores de resultados	● Grado de conocimiento, actitudes y creencias sobre el uso de antimicrobianos; conocimiento de la resistencia a los antimicrobianos y prevención de enfermedades entre la población objeto

Intervención 2.3

Promover programas educativos sobre el diagnóstico y tratamiento correcto de las infecciones comunes destinados a todas las carreras (formación básica y de posgrado) para profesionales de la salud, veterinarios y personal que prescribe y dispensa antimicrobianos.

Puesta en marcha:	● Elaborar una estrategia nacional y asignarle prioridad nacional ● Identificar organizaciones, líderes de opinión y educadores interesados y fuentes de información apropiadas ● Crear o fortalecer programas de capacitación en servicio, desarrollo profesional y educación continua para todos los trabajadores de salud, que sean adecuados al ámbito y problemas locales
Quién debe iniciarla:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional, con delegación a organizaciones apropiadas e interesadas y a líderes de opinión
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Organizaciones, por delegación del grupo de trabajo intersectorial nacional
Quién debe evaluarla:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional ● Organizaciones profesionales, universidades y otras organizaciones, por delegación del grupo de trabajo intersectorial nacional
Indicadores de proceso	● Líderes de opinión identificados ● Currículos desarrollados y puestos en marcha; evaluación cualitativa y cuantitativa de exposición a los programas de educación
Indicadores de resultados	● Grado de conocimiento, actitudes y destrezas en relación con el tratamiento de infecciones comunes y la contención de la resistencia a los antimicrobianos

Intervención 2.8

Alentar la formulación y la aplicación de pautas y algoritmos de tratamiento para promover un uso adecuado de los antimicrobianos.

Puesta en marcha:	● El grupo de trabajo intersectorial nacional delega las acciones a organizaciones, líderes de opinión y educadores interesados y debidamente preparados
Quién debe iniciarla:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Organizaciones, por delegación del grupo de trabajo intersectorial nacional



INTERVENCIONES – PRIORIDAD PARA LA APLICACIÓN: PRIMERA (cont.)

Quién debe evaluarla:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional ● Habrá que aplicar los principios demostradamente eficaces para elaborar guías, incluso una participación máxima del personal de atención de la salud que trabaja con la afección respectiva, y de los beneficiarios. También será necesario analizar y evaluar las pruebas e involucrar al consumidor. ● Organizaciones, por delegación del grupo de trabajo intersectorial nacional
Indicadores de proceso	● Producción de guías y plan de difusión
Indicadores de resultados	● Grado de comprensión e indicadores de uso apropiado de antimicrobianos entre los trabajadores de salud objeto de la intervención

Intervención 3.1

Establecer programas de control de las infecciones nosocomiales con base en las prácticas óptimas vigentes, que asuman la responsabilidad de lidiar eficazmente con la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales y garantizar a todos los hospitales el acceso a tales programas.

Puesta en marcha:	● Establecimiento por mandato gubernamental ● Cuando sea posible, el programa de control de infecciones debe formar parte de la acreditación del hospital (público y privado) ● Es necesario asignar recursos suficientes
Quién debe iniciarla:	● Un comité de control de infecciones por delegación de la administración del hospital
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Un comité de control de infecciones
Quién debe evaluarla:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional ● En condiciones ideales, el Grupo de Trabajo Nacional Intersectorial delegará la autoridad para que se haga una auditoría externa. Cuando no sea posible hacer una auditoría externa se utilizarán comparaciones con otras instituciones del mismo tipo.
Indicadores de proceso	● Documentación de las estrategias de control de infecciones, políticas y normas ● Pruebas de la recolección de datos pertinentes
Indicadores de resultados	● Utilización de los datos para reducir las tasas de infección hospitalaria y de resistencia antimicrobiana por debajo de un umbral acordado

Intervención 3.5

Garantizar la disponibilidad de servicios de laboratorio microbiológicos que correspondan al tipo de hospital, por ejemplo, secundario o terciario.

Puesta en marcha:	● Administración del hospital a través del gobierno, si corresponde ● Será necesario asignar suficientes recursos para establecer y mantener los laboratorios
Quién debe iniciarla:	● La administración del hospital en consulta con el personal debidamente capacitado y sociedades profesionales
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Microbiólogos o médicos/científicos con la debida capacitación en microbiología
Quién debe evaluarla:	● La administración del hospital y de microbiología establecen hitos para otros laboratorios que atienden instituciones similares, en relación con la variedad de pruebas diagnósticas y de sensibilidad
Indicadores de proceso	● Puesta en práctica de las recomendaciones 3.6 y 3.7

INTERVENCIONES – PRIORIDAD PARA LA APLICACIÓN: PRIMERA (cont.)

Indicadores de resultados	● Puesta en práctica de las recomendaciones 3.6 y 3.7
Intervención 3.6	Velar por el desempeño y la garantía de la calidad de las pruebas de diagnóstico, de determinación microbiológica y de sensibilidad de los agentes patógenos fundamentales a los antimicrobianos, e informar oportunamente sobre los resultados.
Puesta en marcha:	● Laboratorio de microbiología
Quién debe iniciarla:	● Gerencia del laboratorio de microbiología
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Gerencia del laboratorio de microbiología
Quién debe evaluarla:	● Un programa de garantía de calidad interna y externa (nacional o internacional) ● Programas de acreditación de laboratorios, cuando existan
Indicadores de proceso	● Pruebas de la participación en programas de garantía de calidad
Indicadores de resultados	● Grado de desempeño en las actividades de garantía de calidad ● Donde haya sistemas de acreditación de laboratorios, mantenimiento de tal acreditación
Intervenciones 5.3 y 5.5	5.3 Exigir receta médica para obtener medicamentos antimicrobianos, salvo en circunstancias especiales en las que podrían dispensarse por recomendación de otros profesionales de la salud que hayan recibido capacitación con ese fin. 5.5 Velar por que únicamente se autorice la venta de los antimicrobianos que cumplan con las normas internacionales de calidad, inocuidad y eficacia.
Puesta en marcha:	● El ministerio de salud establece un ente gubernamental como autoridad reguladora de los medicamentos y le delega estas intervenciones
Quién debe iniciarlas:	● La autoridad reguladora de los medicamentos por delegación del ministerio de salud ● Grupo de trabajo intersectorial nacional
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● La autoridad reguladora de los medicamentos ● Grupo de trabajo intersectorial nacional
Quién debe evaluarlas:	● El ministerio de salud por medio de la autoridad reguladora de los medicamentos por delegación del ministerio de salud ● Grupo de trabajo intersectorial nacional
Indicadores de proceso	● Existencia de legislación apropiada ● Clasificación de los medicamentos, inspección de Prácticas Adecuadas de Fabricación, restricción de ventas de los medicamentos a despachos registrados
Indicadores de resultados	● Resultados de la aplicación de las reglamentaciones; número de inspecciones, procesamientos legales y otros
Intervenciones 5.8 y 5.9	5.8 Elaborar y actualizar constantemente pautas nacionales de tratamiento con antimicrobianos y fomentar su aplicación. 5.9 Establecer una lista de medicamentos esenciales que se ajuste a las pautas nacionales modelo de tratamiento y garantizar el acceso a los medicamentos y su calidad.



INTERVENCIONES – PRIORIDAD PARA LA APLICACIÓN: PRIMERA (cont.)

Puesta en marcha:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional debe establecer un comité formado por organizaciones, líderes de opinión y educadores interesados ● La autoridad reguladora de los medicamentos
Quién debe iniciarlas:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional debe establecer un comité formado por organizaciones, líderes de opinión y educadores interesados ● La autoridad reguladora de los medicamentos
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● El ministerio de salud ● Grupo de trabajo intersectorial nacional
Quién debe evaluar las:	● El ministerio de salud ● Grupo de trabajo intersectorial nacional
Indicadores de proceso	● Elaboración de guías de tratamiento estándar para el país y listas de medicamentos esenciales ● Plan para la aplicación y difusión
Indicadores de resultados	● Grado de comprensión, incluso indicadores de uso apropiado de antimicrobianos entre el personal de salud y uso de listas de medicamentos esenciales

Intervención 5.11

Aprovechar al máximo, y mantener la eficacia, de la lista de medicamentos esenciales y de las pautas modelo de tratamiento mediante programas educativos para profesionales de la salud, estudiantes de medicina y de posgrado. El contenido de los programas deberá incluir la importancia de usar los antimicrobianos debidamente y de contener la resistencia a dichos medicamentos.

Puesta en marcha:	● Ministerio de salud ● Grupo de trabajo intersectorial nacional delega a las universidades y otras instituciones de enseñanza, incluso organizaciones, líderes de opinión y educadores interesados
Quién debe iniciarla:	● Ministerio de salud ● Grupo de trabajo intersectorial nacional
Quién debe asumir la responsabilidad y la gestión:	● Instituciones de enseñanza y otras organizaciones por delegación del grupo de trabajo intersectorial nacional ● Sociedades profesionales que tengan la responsabilidad del registro de los profesionales de la salud
Quién debe evaluarla:	● Grupo de trabajo intersectorial nacional ● Instituciones de enseñanza y otras organizaciones por delegación del grupo de trabajo intersectorial nacional
Indicadores de proceso	● Currículo elaborado y puesto en marcha; evaluaciones cualitativas y cuantitativas de exposición a programas educativos ● Existencia de requisitos específicos de registro para los profesionales de atención de la salud
Indicadores de resultados	● Grado de conocimiento, actitudes y destrezas con respecto al uso apropiado de antimicrobianos y la contención de la resistencia a dichos fármacos ● Evaluación del registro en relación con la educación continua sobre el uso de antimicrobianos y la contención de la resistencia

1. World Health Organization. World Health Assembly (fifty-first). *Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance*. WHA51.17, 1998, agenda item 21.3.
2. World Health Organization. *WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food*. 2000. WHO/CDS/CSR/APH/2000.4. www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html
3. World Health Organization. *WHO report on infectious diseases: Removing obstacles to healthy development*. Geneva, 1999. WHO/CDS/99.1.
4. Smith RD et al. *Cost effectiveness analysis: interventions against anti-microbial resistance. Interim report to the Global Forum for Health Research*. 2001 (in preparation).
5. Central Intelligence Agency. *The global infectious disease threat and its implications for the United States*. 1999. www.odci.gov/cia/publications/nie/report/nie99-17d.html
6. Rice LB et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum beta-lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34:2193–2199.
7. Seppälä H et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics of erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med*, 1997, 337:441–446.
8. Coast J, Smith RD, Millar MR. Superbugs: should antimicrobial resistance be included as cost in economic evaluation? *Health Econ*, 1996, 5:217–226.
9. Coast J, Smith RD, Millar MR. An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance. *Soc Sci Med*, 1998, 46:29–38.
10. Ainsworth M, Teokul W. Breaking the silence: setting realistic priorities for AIDS control in less-developed countries. *Lancet*, 2000, 356:55–60.
11. Management Sciences for Health. Managing for rational drug use. In: Quick JD et al., eds. *Managing drug supply*, 2nd ed. USA, Kumarian Press, 1997:422–429.
12. World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report no. 2. Prevalence and trends. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance*. Geneva, 2000. WHO/CDS/TB/2000.278.
13. World Health Organization. *Global tuberculosis control: WHO Report 2000*. Geneva, 2000. WHO/CDS/TB/2000.275.
14. World Health Organization. *Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas of intense transmission*. Geneva, 1996. WHO/MAL/96.1077.
15. Williams R. Resistance as a worldwide problem. In: Lewis K et al., eds. *Bacterial resistance to antimicrobials*. Marcel Dekker Inc., 2001 (in press).
16. Bloland P. *Drug resistance in malaria*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.4.
17. Espinal MA. Epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in low and middle-income countries. In: Bastian I, Portaels F eds. *Multidrug-resistant tuberculosis*. The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 2000.
18. Pablos-Méndez A et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med*, 1998, 338:1641–1649.
19. Sack DA et al. *Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.8.
20. Schrag S, Beall B, Dowell SF. *Resistant pneumococcal infections: the burden of disease and challenges in monitoring and controlling antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.6.
21. Tapsall, J. *Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.3.
22. Macfarlane J et al. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *BMJ*, 1997, 315:1211–1214.
23. Macfarlane JT, Holmes WF, Macfarlane RM. Reducing consultations for acute lower respiratory tract illness with an information leaflet: a randomized controlled study of patients in primary care. *Br J Gen Pract*, 1997, 47:719–722.



24. Branthwaite A, Pechère J-C. Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res*, 1996, 24:229–238.
25. Querubin MP, Tan ML. Old roles, new roles: women, primary health care, and pharmaceuticals in the Philippines. In: McDonnell K, ed. *Adverse effects: women and the pharmaceutical industry*. Toronto, Women's Education Press/Penang International Organization of Consumers' Unions, 1986.
26. Nichter M, Vuckovic N. Agenda for an anthropology of pharmaceutical practice. *Soc Sci Med*, 1994, 39:1509–1525.
27. t'Hoen E. Direct-to-consumer advertising: for better profits or for better health? *Am J Health Syst Pharm*, 1998, 55:594–597.
28. World Health Organization. *Public education in rational drug use. Report of an informal consultation, Geneva, 23–26 November 1993*. Geneva, 1994. WHO/DAP/94.1.
29. World Health Organization. *Rational drug use: consumer education and information*. Geneva, 1996. DAP/MAC/(8)96.6.
30. Paredes P et al. *Intervention trial to decrease unjustified use of pharmaceuticals drugs in the treatment of childhood diarrhoea, Lima, Peru*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/3a2_text.html
31. Vuckovic N, Nichter M. Changing patterns of pharmaceutical practice in the United States. *Soc Sci Med*, 1997, 44:1285–1302.
32. Haak H. Pharmaceuticals in two Brazilian villages: lay practices and perceptions. *Soc Sci Med*, 1988, 27:1415–1427.
33. Guillemot D et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*, 1998, 279:365–370.
34. Kunin CM et al. Social, behavioral, and practical factors affecting antibiotic use worldwide: report of Task Force 4. *Rev Infect Dis*, 1987, 9(Suppl 3):S270–S285.
35. Shapiro MF. Regulating pharmaceutical advertising: what will work? *CMAJ*, 1997, 156:359–361.
36. Lipsky MS, Taylor CA. The opinions and experiences of family physicians regarding direct-to-consumer advertising. *J Fam Pract*, 1997, 45:495–499.
37. Morris LA et al. The attitudes of consumers towards direct advertising of prescription drugs. *Public Health Rep*, 1986, 101:82–89.
38. Trostle JA. Medical compliance as an ideology. *Soc Sci Med*, 1988, 27:1299–1308.
39. Sackett D, Snow JC. The magnitude of compliance and non-compliance. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett D, eds. *Compliance in Health Care*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1979.
40. Buckalew LW, Sallis RE. Patient compliance and medication perception. *J Clin Psychol*, 1986, 42:49–53.
41. Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science*, 1992, 257:1055–1064.
42. Harbath S et al. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effects on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*, 2000, 101:2916–2921.
43. World Health Organization. *Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)*. Geneva, 2000. WHO/CDS/TB/2000.279.
44. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City—turning the tide. *N Engl J Med*, 1995, 333:229–233.
45. Cockburn J et al. Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice. *Med J Aust*, 1987, 147:324–328.
46. Avorn J, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med*, 2000, 133:128–135.
47. Weis SE et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*, 1994, 330:1179–1184.
48. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA*, 2000, 283:2537–2545.
49. Sharpe TR, Mikeal RL. Patient compliance with antibiotic regimens. *Am J Hosp Pharm*, 1974, 31:479–484.
50. Couper, MR. Strategies for the rational use of antimicrobials. *Clin Infect Dis*, 1997, 24 (Suppl 1):S154–S156.
51. Standing Medical Advisory Committee, Sub-Group on Antimicrobial Resistance. *Main report: The path of least resistance*. London, UK Department of Health, September 1998.
52. Wilson WR et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA*, 1995, 274:1706–1713.
53. Ross-Degnan D et al. *Improving pharmaceutical use in primary care in developing countries: a critical review of experience and lack of experience*. Washington, DC, International Network for Rational Use of Drugs, 1997. (Presented at the International Conference on Improving Use of Medicines, April 1997).
54. York University NHS Centre for Reviews and Dissemination. Effective health care: getting evidence into practice. *Bulletin on the Effectiveness of Health Service Interventions for Decision Makers*, 1999, 5:1–16.

55. World Health Organization. *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition: guidelines for care at the first-referral level in developing countries*. Geneva, 2000. WHO/FCH/CAH/00.1.
56. Management Sciences for Health, Drug Management Project. *Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries: a review*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.9.
57. Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria: a report on the Rockefeller University Workshop. *N Engl J Med*, 1994, 300:1247–1251.
58. Bosu WK, Ofori-Adjei D. Survey of antibiotic prescribing pattern in government health facilities of the Wassa west district of Ghana. *East Afr Med J*, 1997, 74:138–142.
59. Hui L et al. Patterns and determinants of use of antibiotics for acute respiratory tract infection in children in China. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16:560–564.
60. Chalker J, Phuong NK. *Combating the growth of resistance to antibiotics: antibiotic dose as an indicator for rational drug use*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/2E1_txtf.html
61. Gumodoka B et al. Injection practices in Mwanza region, Tanzania: prescriptions, patient demand and sterility. *Trop Med Int Health*, 1996, 1:874–880.
62. Nyquist A-C et al. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*, 1998, 279:875–877.
63. Soumerai SB, McLaughlin T, Avorn J. Improving drug prescribing in primary care: a critical analysis of the experimental literature. *Milbank*, 1989, 67:268–317.
64. Mabadeje AFB, Taylor O, Abiose AK. *Intervention study to reduce prescription cost in the Lagos University Teaching Hospital*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/2a3_txt.html
65. Freemantle N et al. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Syst Rev* [computer file], 2000, (2):CD000172.
66. Davis D et al. Impact of formal continuing medical education: Do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA*, 1999, 282:867–874.
67. Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach. A randomized controlled trial of academically based “detailing”. *N Engl J Med*, 1983, 308:1457–1463.
68. Harvey KJ et al. Educational antibiotic advertising. *Med J Aust*, 1986, 145:28–32.
69. Mölstad S et al. Antibiotics prescription in primary care: a 5-year follow-up of an educational programme. *Fam Pract*, 1994, 11:282–286.
70. Gani L, Tangkilisan A, Pujilestari L. *Improving rational prescribing of physicians: an educational approach for acute diarrhoea in children in Jakarta*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/2b2_text.html
71. May FW et al. Outcomes of an educational-outreach service for community medical practitioners: non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med J Aust*, 1999, 170:471–474.
72. Thomson O’Brien MA et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Syst Rev* [computer file], 2000, (2):CD000409.
73. Soumerai SB et al. Effect of local medical opinion leaders on quality of care for acute myocardial infarction. A randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 279:1358–1363.
74. Thomson O’Brien MA et al. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Syst Rev* [computer file], 2000, (2):CD000125.
75. de Vries TP et al. *Guide to good prescribing*. Geneva, World Health Organization, 1994. WHO/DAP/94.11.
76. de Vries TP et al. Impact of short course in pharmacotherapy for undergraduate medical students: an international randomised controlled study. *Lancet*, 1995, 346:1454–1457.
77. Ameyaw MM, Ofori-Adjei D. *The impact of three forms of educational interventions on dispensing practices*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/2b1_txt1.html
78. Bruneton C, Maritoux J, Fontaine D. *Assessment in 7 African countries of the advice given in private drugstores through local researchers role playing customers*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/1b2_fin.html
79. Sia IC, Valerio J. *The effects of an intervention on the selling behaviour of sarisari (variety) store keepers in some villages in the Philippines*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/3c4_txtf.html
80. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*, 1993, 342:1317–1322.
81. Kristinsson KG. Epidemiology of penicillin resistant pneumococci in Iceland. *Microbial Drug Resist*, 1995, 1:121–125.
82. Mamun KZ. *Prevalence and genetics of resistance to commonly used antimicrobial agents in faecal enterobacteriaceae from children in Bangladesh* [PhD thesis]. University of Liverpool, 1991.



83. Hogerzeil HV et al. Impact of an essential drugs programme on the availability and rational use of drugs. *Lancet*, 1989, i:141–142.
84. Hogerzeil HV et al. Field tests for rational drug use in twelve developing countries. *Lancet*, 1993, 342:1408–1410.
85. World Health Organization. *Management of patients with sexually transmitted diseases: Report of a WHO Study Group*, 1991. Geneva, 1991 (WHO Technical Report Series, No. 810).
86. World Health Organization. Integrated management of childhood illness: a WHO/UNICEF initiative. *WHO Bulletin*, 1997, 75, Supplement 1.
87. Butler CC et al. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ*, 1998, 317:637–642.
88. Fidler DP. Legal issues associated with antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis*, 1998, 4:169–177.
89. Bauchner H. Parents' impact on antibiotic use. *APUA Newsletter*, 1997, 15:1–3.
90. Little P et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ*, 1997, 314:722–727.
91. Barden LS et al. Current attitudes regarding use of antimicrobial agents: results from physician's and parents' focus group discussions. *Clin Pediatr*, 1998, 37:665–671.
92. Norrby SR. Antibiotic resistance: a self-inflicted problem. *J Intern Med*, 1996, 239:373–375 (editorial).
93. Smith RD, Coast J. Controlling antimicrobial resistance: a proposed transferable permit market. *Health Policy*, 1998, 43:219–232.
94. Rafferty T, Wilson-Davis K, McGavock H. How has fundholding in Northern Ireland affected prescribing patterns? A longitudinal study. *BMJ*, 1997, 315:166–170.
95. Friis H et al. The effect of reimbursement on the use of antibiotics. *Scand J Prim Health Care*, 1993, 11:247–251.
96. Steffensen FH et al. Changes in reimbursement policy for antibiotics and prescribing patterns in general practice. *Clin Microbiol Infect*, 1997, 3:653–657.
97. Monnet DL, Sørensen TL. Interpreting the effectiveness of a national antibiotic policy and comparing antimicrobial use between countries. *J Hosp Infect*, 1999, 43:239–242 (letter).
98. World Health Organization. *How to investigate drug use in health facilities: selected drug use indicators*. Geneva, 1993. WHO/DAP/93.1.
99. Hutchinson JM, Foley RN. Method of physician remuneration and rates of antibiotic prescription. *CMAJ*, 1999, 160:1013–1017.
100. World Health Organization. *Progress of WHO Member States in developing national drug policies and in revising essential drug lists, September 1998, WHO Action Programme on Essential Drugs*. Geneva, 1998. WHO/DAP/98.7.
101. Nicolle L. *Infection control programmes to contain antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.7.
102. Albert RK, Condie F. Hand-washing patterns in medical intensive-care units. *N Engl J Med*, 1981, 304:1465–1466.
103. Graham M. Frequency and duration of hand-washing in an intensive care unit. *Am J Infect Control*, 1990, 18:77–81.
104. Larson E, Kretzer EK. Compliance with hand-washing and barrier precautions. *J Hosp Infect*, 1995, 30(Suppl):88–106.
105. Goldmann DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(Suppl 1):S139–S145.
106. Riley LW et al. The significance of hospitals as reservoirs for endemic multiresistant *Salmonella typhimurium* causing infection in urban Brazilian children. *J Infect Dis*, 1984, 150:236–241.
107. Ayliffe GAJ. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(suppl 1):S74–S79.
108. Pratt RD et al. Virologic characterization of primary human immunodeficiency virus type 1 infection in a health care worker following needlestick injury. *J Infect Dis*, 1995, 172:851–854.
109. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morb Mortal Wkly Rep*, 1997, 46(RR-18):1–42.
110. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *Morb Mortal Wkly Rep*, 1998, 47(RR-19):1–39.
111. Centers for Disease Control and Prevention. Leads from the MMWR. Acquired immunodeficiency syndrome associated with intravenous-drug use—United States, 1988. *JAMA*, 1989, 261:2314–2316.
112. Beltrami E et al. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13:385–407.
113. Haley RW et al. The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control

- (SENIC Project). Summary of study design. *Am J Epidemiol*, 1980, 111:472–485.
114. SENIC finds that hospitals' IC programs reduce infections. *Hosp Infect Control*, 1982, 9:149–154.
 115. Hughes JM. Nosocomial infection surveillance in the United States: historical perspective. *Infect Control*, 1987, 8:450–453.
 116. Mayer JA et al. Increasing handwashing in an intensive care unit. *Infect Control*, 1986, 7:259–262.
 117. Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 39:1–6.
 118. Woods RK, Dellinger EP. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am Fam Physician*, 1998, 57:2731–2740.
 119. Swedish-Norwegian Consensus Group. Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a Swedish-Norwegian Consensus Conference. *Scand J Infect Dis*, 1998, 30:547–557.
 120. Leaper DJ. Use of antibiotic prophylaxis in clean non-implant wounds. *J Antimicrob Chemother*, 1998, 41:501–504.
 121. McDonald M et al. Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg*, 1998, 68:388–396.
 122. Song F, Glenny A-M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg*, 1998, 85:1232–1241.
 123. Polk HC Jr, Christmas AB. Prophylactic antibiotics in surgery and surgical wound infections. *Am Surg*, 2000, 66:105–111.
 124. Smaill F, Hofmeyer GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database of Syst Rev* [computer file], 2000, (2):CD000933.
 125. Soumerai SB, Avorn J. Efficacy and cost-containment in hospital pharmacotherapy: state of the art and future directions. *Milbank Mem Fund Q Health Soc*, 1984, 62:447–474.
 126. Weekes LM, Brooks C. Drugs and therapeutics committees in Australia: expected and actual performance. *Br J Clin Pharmacol*, 1996, 42:551–557.
 127. Thomson O'Brien MA et al. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Syst Rev* [computer file], 2000, (2):CD000259.
 128. US Congress Report. Office of Technology Assessment. *Impacts of antibiotic resistant bacteria*. Washington, DC, US Government Printing Office, 1995. OTA-H-629.
 129. Levy SB, Burke JP, Wallace CK. Epilogue. *Rev Infect Dis*, 1987, 9(Suppl 3):S313–S316.
 130. Rifenburg RP et al. Benchmark analysis of strategies hospitals use to control antimicrobial expenditures. *Am J Health Syst Pharm*, 1996, 53:2054–2062.
 131. Schentag JJ. Understanding and managing microbial resistance in institutional settings. *Am J Health Syst Pharm*, 1995, 52(6 Suppl 2):S9–S14.
 132. Schentag JJ et al. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis*, 1998, 26:1204–1214.
 133. Kucers A, Street A. Rotation of antimicrobials: possibilities for success. *WHO Drug Information*, 1999, 13(2):67–71.
 134. Urban C et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype *anitratus*. *J Infect Dis*, 1993, 167:448–451.
 135. Goldmann DA 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.
 136. Pestotnik SL et al. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med*, 1996, 124:884–890.
 137. Rahal JJ et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*, 1998, 280:1233–1237.
 138. Avorn J et al. Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form. *Arch Intern Med*, 1988, 148:1720–1724.
 139. Aswapokee N, Vaithayapichet S, Komoltri C. The failure of a preprinted order form to alter physicians' antimicrobial prescribing patterns. *J Med Assoc Thai*, 1992, 75:223–230.
 140. Gyssens IC et al. Implementation of an educational program and an antibiotic order form to optimize quality of antimicrobial drug use in a department of internal medicine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1997, 16:904–912.
 141. Hughes JM, Tenover FC. Approaches to limiting emergence of antimicrobial resistance in bacteria in human populations. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(Suppl 1):S131–S135.
 142. Acar JF, Goldstein FW. Consequences of increasing resistance to antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(Suppl 1):S125–S130.
 143. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ*, 1998, 317:652–654.



144. Barber M et al. Reversal of antibiotic resistance in hospital staphylococcal infection. *BMJ*, 1960, 1:11–17.
145. Giamarellou H, Antoniadou A. The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital. In: *Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread*. Ciba Found Symp, Chichester, Wiley, 1997, 207:76–92.
146. Recco R et al. Antibiotic control in a municipal hospital. *JAMA*, 1979, 241:2283–2286.
147. World Health Organization. WHONET 5. *Microbiology laboratory database software*. Geneva, 1999. WHO/CDS/CSR/DRS/99.1.
148. Levy SB, FitzGerald GG, Macone AB. Changes in the intestinal flora of farm personnel after introduction of tetracycline-supplemented feed on a farm. *N Engl J Med*, 1976, 295:583–588.
149. Levy SB. Antibiotic use for growth promotion in animals: ecologic and public health consequences. *J Food Protection*, 1987, 50:616–620.
150. Stöhr K. Impact of zoonotic salmonella on public health and economics. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1995, 26(Suppl. 2):7–13.
151. Piddock J. Does the use of antimicrobial agents in veterinary medicine and animal husbandry select antibiotic-resistant bacteria that infect man and compromise antimicrobial chemotherapy? *J Antimicrob Chemother*, 1996, 38:1–3.
152. Dupont HL, Steele JH. Use of antimicrobial agents in animal feeds: implications for human health. *Rev Infect Dis*, 1987, 9:447–460.
153. Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food. *Report on microbial antibiotic resistance in relation to food safety*. London, UK Department of Health, 1999.
154. Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food. Antibiotic resistance: Government accepts the recommendations from the ACMSF. *Vet Rec*, 2000, 146:478–479.
155. World Health Organization. *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals: Report of a WHO meeting, Berlin, Germany, 13–17 October 1997*. Geneva, 1997. WHO/EMC/ZOO/97.4.
156. European Federation of Animal Health. *Survey of antimicrobial usage in animal health in the European Union and Switzerland*. 1998 (unpublished).
157. Aarestrup FM et al. Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark. *APMIS*, 1998, 106:606–622.
158. Hammerum AM, Jensen LB, Aarestrup FM. Detection of the *satA* gene and transferability of virginiamycin resistance in *Enterococcus faecium* from food-animals. *FEMS Microbiol Letter*, 1998, 168:145–151.
159. Welton LA et al. Antimicrobial resistance in enterococci isolated from Turkey flocks fed virginiamycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42:705–708.
160. van den Bogaard AE et al. High prevalence of colonization with vancomycin- and pristinamycin-resistant enterococci in healthy humans and pigs in The Netherlands: is the addition of antibiotics to animal feeds to blame? *J Antimicrob Chemother*, 1997, 40:454–456.
161. Wegener HC et al. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *J Emerg Infect Dis*, 1999, 5:329–335.
162. Bager F et al. Glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin. *Microb Drug Resist*, 1999, 5:53–56.
163. Danish Integrated Resistance Monitoring and Research Programme. *DANMAP 99—Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark*. Statens Serum Institut, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency and Danish Veterinary Laboratory, July 2000.
164. Klare I et al. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb Drug Resist*, 1999, 5:45–52.
165. van den Bogaard AE, Bruinsma N, Stobberingh EE. The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46:146–147.
166. Wierup M et al. Animal consumption of antibiotics and chemotherapeutic drugs in Sweden during 1980, 1982 and 1984. *Vet Res Commun*, 1987, 11:397–405.
167. Wierup M. Ten years without antibiotic growth promoters—results from Sweden with special reference to production results, alternative disease preventive methods and the usage of antibacterial drugs. In: *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report and proceedings of a WHO meeting, Berlin, Germany 13–17 October 1997*. Geneva, World Health Organization, 1997:229–235. WHO/EMC/ZOO/97.4.
168. Franklin A. Current status of antibiotic resistance in animal production in Sweden. In: *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report and proceedings of a WHO meeting, Berlin, Germany 13–17 October 1997*. Geneva, World Health Organization, 1997:223–227. WHO/EMC/ZOO/97.4.

169. Ryan CA et al. Massive outbreak of antimicrobial-resistant salmonellosis traced to pasteurized milk. *JAMA*, 1987, 258:3269–3279.
170. Holmberg SD et al. Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. *N Engl J Med*, 1987, 311:617–622.
171. Glynn MK et al. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 infections in the United States. *N Engl J Med*, 1998, 338:1333–1338.
172. Vasallo FJ et al. Failure of ciprofloxacin therapy for invasive nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis*, 1998, 26:535–536.
173. Wall PG et al. A case control study of infection with an epidemic strain of multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales. *Comm Dis Rep CDR Rev*, 1994, 4:R130–R135.
174. Ridley A, Threlfall EJ. Molecular epidemiology of antibiotic resistance genes in multiresistant epidemic *Salmonella typhimurium* DT 104. *Microb Drug Resist*, 1998, 4:113–118.
175. Ramos JM et al. Changes in susceptibility of *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, and *Salmonella virchow* to six antimicrobial agents in a Spanish hospital, 1980–1994. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1996, 15:85–88.
176. Frost JA, Kelleher A, Rowe B. Increasing ciprofloxacin resistance in salmonellas in England and Wales 1991–1994. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37:85–91.
177. Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B. Increasing incidence of resistance to trimethoprim and ciprofloxacin in epidemic *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales. *Eurosurveillance*, 1997, 2:81–84.
178. World Health Organization. *Use of quinolones in food animals and potential impact on human health. Report and proceedings of a WHO meeting, Geneva, Switzerland, 2–5 June 1998*. Geneva, 1998. WHO/EMC/ZDI/98.12.
179. Molbak K et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. *N Engl J Med*, 1999, 341:1420–1425.
180. Endtz HP et al. Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother*, 1991, 27:199–208.
181. Tee W et al. Emergence of multidrug resistance in *Campylobacter jejuni* isolates from three patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 1995, 21:634–638.
182. Smith KE et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992–1998. *N Engl J Med*, 1999, 340:1525–1532.
183. Piddock LJV. Quinolone resistance and *Campylobacter*. In: *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report and proceedings of a WHO meeting, Berlin, Germany 13–17 October 1997*. Geneva, World Health Organization, 1997:191–199. WHO/EMC/ZOO/97.4.
184. Bowler I, Day D. Emerging quinolone resistance in campylobacters. *Lancet*, 1992, 340:245 (letter).
185. Sánchez R et al. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38:1879–1882.
186. Food and Drug Administration. *Draft risk assessment on the human health impact of fluoroquinolone resistant Campylobacter associated with the consumption of chicken*. 2000. <http://www.fda.gov/cvm/antimicrobial/ra/risk.html>
187. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. *Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups*. Geneva, World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10.
188. Food and Drug Administration. US New Drug Application—NDA. 21 CFR section 314.50.
189. European Union. *Guidelines on the safety, quality and efficacy of medicinal products. The rules governing medicinal products in the European Union*. Vol. III, 1996.
190. Bryant R. *The pharmaceutical quality control handbook*. Aster Publishing Corporation, 1989.
191. World Health Organization. *Counterfeit drugs: report of a joint WHO/IFPMA workshop 1–3 April 1992*. Geneva, 1992. WHO/DMP/CFD/92.
192. Hvidberg EF. Regulatory implications of good clinical practice. Towards harmonisation. *Drugs*, 1993, 45:171–176.
193. de Crémières F. ICH M4/ The common technical document (CTD); comparison of clinical documents and summaries of assessment practices in the United States, Europe and Japan. *Drug Inf J*, 1999, 33:601–614.
194. Council for International Organizations of Medical Sciences. *Report of the CIOMS Working Group III. Guidelines for preparing core clinical safety information on drugs*. 1995.
195. t'Hoen E. ISDB: dedicated to ensuring reliable drug information. *Essential Drugs Monitor*, 1997, 24:11.
196. British Society of Antimicrobial Chemotherapy. The clinical evaluation of antibacterial drugs. Report of a Working Party of the British Society of Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*, 1989, 23(Suppl B):1–42.



197. Beam TR Jr, Gilbert DN, Kunin CM. European guidelines for anti-infective drug products. *Clin Infect Dis*, 1993, 17:787–788.
198. Jones B et al. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ*, 1996, 313:36–39.
199. DiMasi JA et al. Research and development costs for new drugs by therapeutic category. A study of the US pharmaceutical industry. *Pharmacoeconomics*, 1995, 7:152–169.
200. Craig WA. Pharmacokinetic / pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, 1998, 26:1–12.
201. MacGowan A. Concentration controlled and concentration defined clinical trials: do they offer any advantages for antimicrobial chemotherapy? *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37:1–5.
202. Committee for Proprietary Medicinal Products. *Points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products*. July 2000. CPMP/EWP/2655/99.
203. Kennedy JG. Over-the-counter drugs: changing the roles of doctors and pharmacists. *BMJ*, 1996, 312:593–594.
204. The Council of European Communities. European Council Directive concerning the classification for the supply of medicinal products for human use. *Council Directive* 92/26/EEC, 1992.
205. Commission of the European Communities. *Opinion of the scientific steering committee on antimicrobial resistance*. European Commission DG XXIV, 1999. www.europa.eu.int/comm/dg24/health/sc/ssc/out50_en.html
206. Hart CA, Kariuki S. Antimicrobial resistance in developing countries. *BMJ*, 1998, 317:647–650.
207. Indalo AA. Antibiotic sale behaviour in Nairobi: a contributing factor to antimicrobial drug resistance. *East Afr Med J*, 1997, 74:171–173.
208. Hossain MM, Glass RI, Khan MR. Antibiotic use in a rural community in Bangladesh. *Int J Epidemiol*, 1982, 11:402–405.
209. World Health Organization. *Surveillance standards for antimicrobial resistance*. Geneva, 2001. CDS/CSR/DRS 2001.5 (in preparation).
210. Lindtjorn B. Essential drugs list in a rural hospital. Does it have any influence on drug prescription? *Trop Doct*, 1987, 17:151–155.
211. Kafuko JM, Zirabamuzaale C, Bagenda D. *Rational drug use in rural health units of Uganda: effect of national standard treatment guidelines on rational drug use*. Presented at ICIUM Chang Mai 1997. http://www.who.int/dap-icium/posters/2f3_text.html
212. Kettler H. *Narrowing the gap between provision and need for medicines in developing countries*. London, The Office of Health Economics, 2000.
213. World Health Organization. MMV comes of age. *TDR News*, 1999, 60:6.
214. Mbelle N et al. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 1999, 180:1171–1176.
215. Mulholland K. Strategies for the control of pneumococcal diseases. *Vaccine*, 1999, 17(Suppl 1):S79–S84.
216. Mulholland K. Evaluation of vaccines to prevent childhood pneumonia: lessons relevant to planning tuberculosis vaccine trials. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(Suppl 3):S206–S209.
217. Mulholland K et al. A randomised trial of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a developing country for the prevention of pneumonia—ethical considerations. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3:749–755.
218. Ivanoff B, Neira M. Vaccination against diarrheal diseases and typhoid fever. Current status and prospects. *Ann Med Interne (Paris)*, 1998, 149:340–350.
219. Licciardone J. Emerging drug resistance and vaccination for typhoid fever. *JAMA*, 1998, 279:579–580 (letter).
220. Zenilman JM. Emerging drug resistance and vaccination for typhoid fever. *JAMA*, 1998, 279:580.
221. Tarr PE et al. Considerations regarding mass vaccination against typhoid fever as an adjunct to sanitation and public health measures: potential use in an epidemic in Tajikistan. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 61:163–170.
222. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep*, 1991, 40(RR-13):1–25.
223. Chen WN, Oon CJ. Human hepatitis B virus mutants: significance of molecular changes. *FEBS Lett*, 1999, 453:237–242.
224. Committee for Proprietary Medicinal Products. Accelerated evaluation of products indicated for serious diseases (life-threatening or heavy disabling diseases). *CPMP*, 1996, 495/96.
225. Pichichero ME, Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Ped Infect Dis J*, 1997, 16:680–695.
226. Loulergue J et al. Changes in microbial ecology and use of cloxacillin. *J Hosp Infect*, 1994, 27:275–283.
227. Drusano GL. Infection in the intensive care unit: β -lactamase-mediated resistance among enterobacteriaceae and optimal antimicrobial dosing. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(suppl 1):S111–S116.

228. Thomas JK et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42:521–527.
229. Milatovic D, Braveny I. Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol*, 1987, 6:234–244.
230. Hilf M et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med*, 1989, 87:540–546.
231. Zarate CE, Llosa IL. Prescribing habits of Peruvian physicians and factors influencing them. *Bull Pan Am Health Organ*, 1995, 29:328–337.
232. Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med*, 1982, 73:4–8.
233. Lexchin J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: what does the literature say? *CMAJ*, 1993, 149:1401–1407.
234. Mansfield P, Lexchin J. MaLAM: networking for scientific integrity in drug promotion. *Essential Drugs Monitor*, 1997, 24:5.
235. Lexchin J. Enforcement of codes governing pharmaceutical promotion: what happens when companies breach advertising guidelines? *CMAJ*, 1997, 156:351–356.
236. The Council of European Communities. European council directive on the advertising of medicinal products for human use. *Council Directive 92/28/EEC*, 1992.
237. Food and Drug Administration. Draft policy statement on industry-supported scientific and educational activities (notice). *Federal Register*, 1992, 57:56412–56414.
238. Food and Drug Administration. Advertising and promotion; guidances (notice). *Federal Register*, 1996, 61:52800–52801.
239. World Health Organization. *Ethical criteria for medicinal drug promotion*. Geneva, 1988.
240. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations. *IFPMA code of pharmaceutical marketing practices*. 1994.
241. Association of the British Pharmaceutical Industry. ABPI code of practice for the pharmaceutical industry. In: *ABPI Compendium*. Datapharm Publications Limited, 1998.
242. World Health Organization. *International health regulations* (1969), 3rd annotated ed. Geneva, 1983.
243. The United Nations Development Programme. *Global public goods. International cooperation in the 21st century*. Oxford, Oxford University Press, 1999.
244. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament. Programme for Action: accelerated action on HIV/AIDS, malaria and tuberculosis in the context of poverty reduction. *COM(2001)96 final*, 2001.
245. World Health Organization. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, 1997. WHO/TB/96.210.
246. World Health Organization. *Interagency Guidelines. Guidelines for Drug Donations*, revised 1999. Geneva, 1999. WHO/EDM/PAR/99.4.
247. World Health Organization. *Multidrug resistant tuberculosis. Basis for the development of an evidence-based case-management strategy for MDR-TB within the WHO's DOTS strategy. Proceedings of 1998 meetings and protocol recommendations*. Geneva, 1999. WHO/TB/99.260.
248. World Health Organization. *WHO report on infectious diseases 2000. Overcoming antimicrobial resistance*. Geneva, 2000. WHO/CDS/2000.2.
249. World Health Organization. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 2nd ed. Geneva, 1997. WHO/TB/97.220.
250. World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance*. Geneva, 1997. WHO/TB/97.229.
251. Espinal MA et al. Rational 'DOTS Plus' for the control of MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3:561–563.
252. Kidane G, Morrow RH. Teaching mothers to provide home treatment of malaria in Tigray, Ethiopia: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356:550–555.
253. Nosten F et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of SPf66 malaria vaccine in children in northwestern Thailand. *Lancet*, 1996, 348:701–707.
254. World Health Organization. *Framework for developing, implementing and updating antimalarial treatment policy in Africa. A guide for country malaria control programmes*. Harare, 2001 (in preparation).
255. Hammer SM, Yeni P. Antiretroviral therapy: where are we? *AIDS*, 1998, 12(Suppl A):S181–S188.
256. Erickson JW, Gulnik SV, Markowitz M. Protease inhibitors: resistance, cross-resistance, fitness and the choice of initial and salvage therapies. *AIDS*, 1999, 13(Suppl A):S189–S204.
257. Condra JH et al. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis*, 2000, 182:758–765.



258. Swanstrom R, Erona J. Human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitors: therapeutic successes and failures, suppression and resistance. *Pharmacol Ther*, 2000, 86:145–170.
259. Vella S, Palmisano L. Antiretroviral therapy: state of the HAART. *Antiviral Res*, 2000, 45:1–7.
260. World Health Organization. *Containing antimicrobial resistance. Review of the literature and report of a WHO workshop on the development of a global strategy for the containment of antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland, 4–5 February 1999.* Geneva, 1999. WHO/CDS/CSR/DRS/99.2.

Apéndices



APÉNDICE A

Planes de Acción Nacionales

Canadá

<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bid/nosocom/fact1.html>

Unión Europea

<http://www.earss.rivm.nl/>

Francia

<http://www.invs.sante.fr/>

Noruega

<http://odin.dep.no/shd/norsk/publ/handlingsplaner/030005-990326/index-dok000-b-n-a.html>

Suecia

<http://www.sos.se/FULLTEXT/0000-044/0000-044.htm>

Reino Unido

<http://www.doh.gov.uk/publications/pointh.htm>

Estados Unidos de América (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta)

<http://www.cdc.gov/drugresistance/actionplan/>



APÉNDICE B

Participación en las reuniones de consulta de la Organización Mundial de la Salud

Estrategia Mundial de la OMS Para Contener la Resistencia a los Antimicrobianos

Taller para elaborar el esquema del documento (260), Ginebra, 4 y 5 de febrero de 1999

Lista de participantes

Dr Tasleem Akhtar, Pakistan Medical Research Council, Shahnaki-e-Jamurait Sector G5/2, Islamabad, Pakistan

Dr Susan Bacheller, Office of Health and Nutrition, USAID/G/PHN/HN/HPSR, Washington, USA

Dr Richard Bax, Director and Vice-President, Anti-infective Therapeutic Unit, Clinical Research and Development, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Harlow, Essex, UK

Dr Tom Bergan, President, International Society of Chemotherapy, Institute of Medical Microbiology, Rikshospitalet (National Hospital), Oslo, Norway

Dr Nancy Blum, United States Pharmacopeia, Rockville, USA

Dr Otto Cars, Department of Infectious Diseases, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden

Dr Keryn Christiansen, Clinical Microbiologist, Department of Microbiology & Infectious Diseases, Royal Perth Hospital, Western Australia

Dr Andres de Francisco, International Health Specialist, Global Forum for Health Research, c/o World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland

Dr David Fidler, Indiana University School of Law, 211 South Indiana Avenue, Bloomington IN 47405-1001, USA

Professor Widjoseno Gardjito, Department of Surgery, Dr Soetomo Hospital, Jalan Professor Dr Moestopo 6-8, Surabaya 60286, Indonesia

Dr Judy Gilley, (British Medical Association), Cornwall House Surgery, Cornwall Road, London N3 1LD, UK

Dr Neal Halsey, Director of Division of Disease Control, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Professor Pentti Huovinen, Antimicrobial Research Laboratories, National Public Health Institute, Turku, Finland

Dr Keith Klugman, The South African Institute for Medical Research, PO Box 1038, Johannesburg 2000, South Africa

Dr Richard Laing, Associate Professor, Department of International Health, Boston University School of Public Health, 715 Albany St, Boston, MA 02118-2526, USA

Dr David Lee, Deputy Director, Drug Management Program, Management Sciences for Health, Arlington, USA

Dr Joel Lexchin, 121 Walmer Road, Toronto, Canada

Dr Donald E Low, Microbiologist-in-Chief, Mount Sinai Hospital, The Toronto Hospital, Toronto, Canada

Dr Peter Mansfield, Director, MaLAM, Australia

Dr Shaheen Mehtar, Western Cape, South Africa

Dr Le Van Phung, Central Biomedical Laboratory, Hanoi Medical School, Hanoi, Vietnam

Dr Mair Powell, Medicines Control Agency, Market Towers, Room 1534, 1 Nine Elms Lane, London, UK

Dr Gro Ramster Wesenberg, Norwegian Medicine Control Authority, Sven Oftedsalsvei 6, Oslo 0950, Norway

Dr Dennis Ross-Degnan, DACP, Drug Policy Research Group, Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School, Boston, USA

Dr Budiono Santoso, Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University Sekip, Yogyakarta, Indonesia

Dr Anthony Savelli, Director, Rational Pharmaceutical Management, Management Sciences for Health, Arlington, USA

Dr Ben Schwartz, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Dr Wing Hong Seto, Department of Microbiology, Queen Mary Hospital, Hong Kong

Dr Walter Stamm, Head, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, USA

Professor Mark Steinhoff, Department of International Health, School of Hygiene and Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Dr J Todd Weber, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Dr H Wegener, Danish Zoonosis Centre, National Veterinary Laboratory, Copenhagen, Denmark

Professor M Wierup, Swedish Animal Health Service, Johanneshov, Sweden

Representantes de USAID:

Dr Susan Bacheller

Dr Anthony Boni

Dr Caryn Miller

Estrategia Mundial de la OMS Para Contener la Resistencia a los Antimicrobianos

Taller para establecer prioridades y poner en práctica la Estrategia
Ginebra, 12–14 de septiembre de 2000

Lista de participantes

Dr Samuel Azatyan, Head of the Department of Pharmacovigilance and Rational Use of Drugs, Armenian Drug and Medical Technology Agency (ADMTA), Yerevan, Armenia

Dr Luis Bavestrello, Infectious Diseases Specialist and Clinical Pharmacologist, Jefe, Unidad de infectología, Hospital dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile

Dr Mike Bennish, Director, Africa Centre for Health and Population Studies, Mtubatuba, South Africa

Dr Richard E Besser, Respiratory Diseases Branch (C-23), Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Dr Christopher C Butler, Senior Lecturer, Department of General Practice, University of Wales College of Medicine, Llanedeyrn Health Centre, Cardiff, UK

Dr John Chalker, Management Services for Health, Arlington, USA

Professor Ranjit Roy Chaudhury, National Institute of Immunology, Shahid Jeet Sing Marg, New Delhi, India

Dr Narong Chayakula, Secretary General, Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, Muang, Nonthaburi, Thailand

Professor Thomas Cherian, Christian Medical College, Vellore, India

Mrs Parichard Chirachanakul, Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, Muang, Nonthaburi, Thailand

Dr Scott Fridkin, Medical Epidemiologist, Hospital Infections Program (E-55), Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Dr Marcelo F Galas, Profesional Servicio Antimicrobianos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas – ANLIS – “Dr. Carlos G. Malbran”, Buenos Aires, Argentina

Dr Manuel Guzmán-Blanco, President of the Committee on Antibiotics of the Sociedad Panamericana de Infectología, (Pan American Society of Infectious Diseases), Unidad de Microbiología y Enf. Infecciosas, Hospital Vargas, Centro Médico de Caracas, Caracas, Venezuela

Professor King Holmes, University of Washington, Harborview Medical Center, Seattle, USA

Dr Abdulrahman Hassan Ishag, Hospitals Administration, Department of Curative Medicine, Ministry of Health, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

Professor KK Kafle, Institute of Medicine, TU Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal

Dr Adeeba Kamarulzaman, Associate Professor, Head, Infectious Diseases Unit, Department of Medicine, University Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

Dr Göran Kronvall, Clinical Microbiology – MTC, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

Dr David Lee, Deputy Director, Drug Management Program, Management Services for Health, Arlington, USA

Dra Alina Llop, Directora del Laboratorio Nacional de Referencia de Microbiología, Sub-Directora Instituto Medicina Tropical «Pedro Kouri», La Habana, Cuba

Mrs Precious Matsoso, Department of Health, Pretoria, South Africa

Dr Thomas O'Brien, Microbiology Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA

Dr David Ofori Adjei, Director, Nogouchi Memorial Institute for Medical Research, University of Ghana, Legon, Accra, Ghana

Dr Philip Onyebujo, Department of Health, Pretoria, South Africa

Associate Professor Neil Paget, Royal Australasian College of Physicians, Sydney, Australia

Dr Ricardo Pérez-Cuevas, Investigador Asociado, Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud CMN Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico, Mexico

Dr Mair Powell, Medical Assessor, Licensing Division, Department of Health, Medicines Control Agency, London, UK

Dr Dennis Ross-Degnan, Associate Professor, Drug Policy Research Group, Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School, Boston, USA

Professor Sidorenko Sergei, Department of Microbiology, Russia Medical Academy of Postgraduate Studies, National Research Centre of Antibiotics, Moscow, Russia



Dr Richard Smith, Senior Lecturer, Health Economics Group, School of Health Policy and Practice, University of East Anglia, Norwich, UK

Soeparmanto, Dr Sri Astuti S, Kepala Badan Litbang Kesehatan, Head, National Institute of Health Research and Development, Jakarta, Indonesia

Dr Christian Trigoso, Head of the Bacteriology Department, Instituto de Laboratorio de Salud, La Paz, Bolivia

Dr Peet Tüll, Medical Director, Division of Communicable Diseases Control, The National Board of Health and Welfare, Stockholm, Sweden

Associate Professor John Turnidge, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, Australia

Dr Kris Weerasuriya, Professor of Pharmacology and Secretary of the Drug Evaluation Sub-Committee (DESC), Ministry of Health, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Colombo, Colombo, Sri Lanka

Representantes de las oficinas regionales de la OMS:

Dr Massimo Ciotti, Communicable Diseases, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen

Dr Sudarshan Kumari, Regional Advisor, Blood Safety and Clinical Technology, WHO Regional Office for South East Asia, New Delhi, India

Reunión de la OMS para tratar los Aspectos Internacionales de la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos

Ginebra, 11 y 12 de enero de 2001

Lista de participantes

Alianza Estadounidense para la Salud Internacional

Thomas O'Brien, Head, Department of Microbiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA

James P Smith, Executive Director, Washington, USA

Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA)

Kathleen T Young, Executive Director, Boston, USA

Asociación Internacional de Técnicos de Laboratorio Médico (IAMLT)

Martha A Hjálmsdóttir, President, Reykjavík, Iceland

Asociación Veterinaria Mundial

Herbert P Schneider, Vice-President, AGRIVET Consultants, Windhoek, Namibia

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)

David Bell, Assistant to the Director for Antimicrobial Resistance, National Center for Infectious Diseases, Atlanta, USA

Comisión Europea—Luxemburgo

Hartmut Buchow, Euroforum Building, Luxembourg

Comité Internacional de la Cruz Roja

Ann Aerts, Head of Health Services, Geneva, Switzerland

Confederación Mundial de la Industria de la Salud Animal (COMISA)

Anthony J Mudd, Vice President/Secretary General, Representative Body of the Worldwide Animal Health Industry, Brussels, Belgium

Consejo Internacional de Enfermeras

Tesfamicael Ghebrehwet, ICN Consultant, Nursing & Health Policy, Geneva, Switzerland

Consejo Internacional de Mujeres

Pnina Herzog Ph. C.M.R. Pharm.S., President, Jerusalem, Israel

Departamento de Salud del Reino Unido

Jane Leese, Senior Medical Officer, Skipton House, London, UK

Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América/Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas

Marissa A Miller, Antimicrobial Resistance Program Officer, Bethesda, Maryland, USA

Federación Farmacéutica Internacional (FIP)

Diane Gal, FIP Project Coordinator, Den Haag, The Netherlands

Federación Internacional de Control de Infecciones (IFIC)

Anna Hambræus, Division for Hospital Control, University Hospital, Uppsala, Sweden

Federación Internacional de la Industria del Medicamento (IFPMA)

Peter Hohl, Pharma Research Preclinical Infectious Diseases, F. Hoffmann – La Roche Ltd, Basel, Switzerland

Patricia Hogan, Senior Manager, Pfizer Inc., New York, USA

Tony White, Anti-Infectives Strategic Product Development, Smithkline Beecham

Pharmaceuticals, Harlow, Essex, UK

Foro Mundial de Investigación en Salud

Andres De Francisco, Senior Public Health Specialist, c/o World Health Organization, Geneva, Switzerland

Industria de Automedicación Mundial (WSMI)

Jerome A Reinstein, Director-General, London, UK

Misión Permanente de Noruega ante la Oficina de las Naciones Unidas y otras Organizaciones Internacionales en Ginebra

O Christiansen, Counsellor, Geneva, Switzerland

Organización Mundial de Comercio

João Magalhães, Counsellor, Agriculture and Commodities Division, Centre William Rappard, Geneva, Switzerland

Proyecto de USAID de Gestión Farmacéutica Racional

John Chalker, Arlington, USA

Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID)

Peter Schoch, ESCMID Basel, Switzerland

Sociedad Internacional de Quimioterapia

Jean-Claude Pechère, Secrétaire général, Université de Génétique et Microbiologie, Université de Geneva CHU, Geneva 4, Switzerland

Sociedad Internacional sobre Enfermedades Infecciosas (ISID)

Keryn Christiansen, Co-Chair, ISID Antibiotic Task Force, Department Microbiology and Infectious Diseases, Royal Perth Hospital, Perth, Australia

The Wellcome Trust

Robert E Howells, Director of Science Programmes, London, UK

Richard Lane, Head of International Programmes, London, UK

UNICEF

Abdel W El Abassi, UNICEF, New York, USA

Asesores Temporeros de la OMS

M Lindsay Grayson, Austin and Repatriation Medical Centre, Melbourne, Australia

Stuart B Levy, President APUA, Boston, USA

Jean-Claude Pechère, also representing the International Society of Chemotherapy

Mair Powell, Medicines Control Agency, London, UK

Richard Smith, School of Health Policy and Practice, University of East Anglia, Norwich, UK

Representantes de la OMS

David Heymann, Executive Director, Communicable Diseases

Guénaél Rodier, Director CSR

Hans Troedsson, Director CAH

