

USO DE ANTIBIÓTICOS ADQUIRIDOS EN FARMACIAS DE LA REPÚBLICA ARGENTINA (2015-2017)

Use of commercialized antibiotics in Argentine Republic pharmacies (2015-2017)

Marcelo A. Maito

Coordinación de Capacitación e Investigación Científico-Sanitaria. Dirección de Recursos Humanos y Organización. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Contacto: mmaito@anmat.gov.ar

RESUMEN

El uso indebido de medicamentos antibióticos es un problema de salud pública con importantes implicancias para el tratamiento de las dolencias, los sistemas de salud, y para la población expuesta a estas prácticas. Mediante el Plan de Acción Global Contra la Resistencia a los Medicamentos Antibióticos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido los puntos estratégicos para aunar los esfuerzos de la comunidad internacional en el combate y monitoreo de la resistencia antimicrobiana. A partir de esta situación, el presente estudio tiene como objetivo describir la evolución del uso de los medicamentos antibióticos vendidos en farmacias argentinas durante el período 2015-2017, y comparar los resultados obtenidos con datos de otros países. Para ello se aplicó la metodología recomendada por la OMS para los Estudios de Utilización de Medicamentos basada en la Dosis Diaria Definida cada 1.000 habitantes por día (DHD) sobre una base de datos de ventas de medicamentos antibióticos en farmacias de la República Argentina durante los años 2015, 2016 y 2017. Además, se realizó una breve comparación con datos de utilización relativos a países de la Unión Europea. Los resultados sugieren que existe un uso excesivo de las Penicilinas de amplio espectro ya que representaron, en el año 2017, el 70% de las DHD de medicamentos antibióticos, muy por encima de la media global que se ubicó alrededor del 39% según un estudio publicado en el año 2018 por Klein et al.

Palabras claves: Antibióticos, DHD, DDD, Penicilina, Resistencia

ABSTRACT

The misuse of antibiotic medicines is a public health issue with important implications for the treatment of ailments, the health systems, and the population exposed to these practices. The World Health Organization (WHO) has established strategic points through the Global Action Plan Against Antibiotic Resistance to join the efforts of the international community in fighting and monitoring antimicrobial resistance. From this situation, the present study aims to describe the evolution of the use of antibiotic drugs commercialized in Argentine pharmacies during the period 2015-2017, and to compare the results obtained with data from other countries. To that end, the methodology applied was the recommended by the WHO for Drug Use Studies based on the Defined Daily Dose per 1,000 inhabitants per day (DHD) on a database of antibiotics sales in Argentine pharmacies over the years 2015, 2016 and 2017. In addition, a brief comparison was made with usage data related to countries of the European Union. The results suggest that there is an excessive use of broad-spectrum Penicillins since they represented, in 2017, 70% of the DHD of antibiotic medicines, well above the global average that was around 39% according to a study published in 2018 by Klein et al.

Keywords: Antibiotics, DHD, DDD, Penicillin, Resistance

1. INTRODUCCIÓN

El uso racional de medicamentos fue definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una práctica por la cual "(...) los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad"^[1]. Por otro lado, el uso irracional o indebido de medicamentos es un problema de salud pública de alcance mundial que causa inconvenientes a las personas y a los sistemas sanitarios de diversas formas. En el caso del uso indebido de

medicamentos antibióticos (ATB), se reduce la eficacia de los tratamientos disponibles; se prolongan los tiempos de diagnóstico, tratamiento y hospitalización, y aumentan los costos médicos y la mortalidad, entre otros efectos^[2,3]. En el año 2015, la OMS aprobó el "Plan de Acción Mundial Sobre Resistencia a los Antimicrobianos"^[4] definiendo cinco objetivos estratégicos, entre los cuales se encuentra "reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación" en la materia.

El monitoreo del uso de medicamentos ATB puede constituirse como una información fundamental para la evaluación y ejecución de las Políticas

I. Para ver más sobre este tema consultar: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>

II. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?sequence=1>

Públicas para la reducción del uso indebido. Conforme a esto, el presente informe busca aportar un insumo más para el combate a la resistencia antimicrobiana, específicamente en Argentina.

En este sentido el objetivo principal del estudio es brindar un panorama descriptivo sobre la utilización de los ATB en la Argentina durante los años 2015, 2016 y 2017, adquiridos por los pacientes en las farmacias del país. Además, se propone comparar los resultados del estudio de uso de ATB en Argentina con los correspondientes a los países de la Unión Europea (UE). Para ello se aplicó la metodología recomendada por la OMS^{III} sobre los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM).

2. METODOLOGÍA, ALCANCE Y AXIOMAS GNOSEOLÓGICOS

Para la realización del presente estudio se utilizaron datos secundarios de ventas de ATB en las farmacias del territorio nacional (ventas con y sin descuento de obras sociales/medicina prepaga), proporcionados por IQVIA (ex IMS Health), durante el período 2015-2017. La accesibilidad a estos datos y no a aquellos de períodos anteriores fue un factor determinante para la extensión de la serie. En el análisis se excluyeron los capítulos del *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system* (ATC) que presentaron resultados de uso marginales, quedando incluidos los capítulos: Tetraciclinas (J01.A.A.) Penicilinas (J01.CA, J01.CE y J01.CR), Cefalosporinas (J01.D.B, J01.D.C J01.D.D, J01.D.E), Macrólidos (J01.F.A.) y Fluoroquinolonas (J01.M.A)^{IV}. La elección de la fuente de datos secundaria se basó en la imposibilidad de contar con datos primarios debido a que la ANMAT no dispone de los datos de prescripción ni de comercialización, pues estos espacios no constituyen ámbitos de su competencia regulatoria.

La normativa actual indica que los medicamentos ATB deben ser dispensados exclusivamente bajo receta por lo que, en condiciones de cumplimiento absoluto, los datos de prescripción de medicamentos mostrarían la magnitud total del uso. Sin embargo, existen indicios de que las prácticas de dispensación no siempre se ajustan a la normativa vigente^V. Los datos relativos a las ventas de medicamentos tienen la “virtud” de incorporar las eventuales ventas de ATB sin receta. Por otra parte, es cierto que las ventas no equivalen al uso, ya que en muchos casos los pacientes no consumen todas las dosis de los medicamentos que compran, ya sea porque adquieren presentaciones que contienen más dosis de las que el tratamiento particular indica, o porque no cumplen con la totalidad del mismo. Considerando esta situación, estimar con un grado de certeza mensurable este factor de distorsión implicaría un estudio representativo a escala nacional que permitiera conocer los hábitos de uso de medicamentos ATB de los argentinos y, probablemente, una investigación de corte cualitativa para profundizar y precisar diversos aspectos de esos hábitos.

Por lo tanto, aquí se asume que a) los individuos compran aquellos medicamentos ATB que necesitan (o piensan que necesitan) y en razón de aquella necesidad los consumirán y, b) los datos de ventas de medicamentos ATB

en farmacias son un “proxy del uso efectivo” de medicamentos ATB, una aproximación que debe ser interpretada con las consideraciones planteadas anteriormente.

Por otra parte, y ante las múltiples posibilidades de expresar el uso de medicamentos en distintas unidades de medida (cantidad de unidades, cantidad de prescripciones, costo en unidades monetarias, etc.), la OMS estableció recomendaciones metodológicas sobre los EUM para garantizar la capacidad de comparabilidad internacional.

En este sentido se estableció la DDD la cual se define como “la dosis media diaria supuesta de un fármaco, cuando se usa para su indicación principal”^{VI}. Es importante destacar que la DDD no pretende representar las dosificaciones recomendadas y prescritas por los médicos y farmacéuticos a los pacientes, ni establecer dosificaciones para su utilización en las prácticas efectivas de curación, aunque las DDD deben aproximarse a éstas últimas. Es en este sentido que los términos de utilización y uso (o consumo) se refieren a una aproximación a la realidad socio-sanitaria que se aborda, y no a una forma estricta o literal que pretenda reflejar la realidad de las dosificaciones utilizadas por pacientes. Lo que se trata de medir es qué cantidad de un principio activo utiliza una población a lo largo de un año, y no qué cantidad de principio activo consumen cada uno de los pacientes, ni cuál es la distribución real de esos usos en segmentos o *clusters* específicos de población. El principal objetivo de la DDD es, entonces, constituirse como una unidad de medida que permita la comparabilidad, independientemente de las variaciones en el precio y en el contenido ponderal de las especialidades farmacéuticas. Por lo tanto, no debe ser abordada desde la teoría y la práctica de la curación. Según Laporte y Tognoni⁴, la DDD no es más que una unidad técnica internacional de medida del consumo de medicamentos, que se establece de manera arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, las recomendaciones del laboratorio fabricante y según la experiencia acumulada de cada producto. Además, cada fármaco tiene su DDD específica.

Por otro lado, el N° de DDD se corresponde a la cantidad de DDD consumidas de un medicamento, en un determinado lapso de tiempo.

$$\text{N° de DDD} = \frac{\text{N° de unidades vendidas durante un año expresado en mg del fármaco}}{\text{DDD en mg}}$$

Normalmente el número de DDD suele expresarse cada mil habitantes/año y se la denomina Dosis por Habitante por Día (DHD, por sus siglas en inglés) para dar una idea de la magnitud de la exposición de una población a esos fármacos⁵. Suponiendo que la DHD de un medicamento sea de X, esta tasa puede interpretarse como si todos los días de un año determinado, X de cada 1000 personas hubieran recibido una DDD de ese medicamento, con las consideraciones apuntadas más arriba.

III. Una caracterización breve puede encontrarse en: http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_methodology/en/

IV. Todos los capítulos ATC excluidos mostraron valores no significativos. El capítulo J01E obtuvo una DHD de 0,0064 y 0,0068 para los años 2015 y 2017. Por otra parte, los capítulos J01R y J01X combinados resultaron en una DHD de 6,443E-10 y 3,318E-10 para los años 2015 y 2017 respectivamente. La DHD para el año 2017 de todos los ATB excluidos combinados (J01DF, J01DH, J01EC, J01GB, J01R y J01X) fue de 0,01, lo que representa el 0,06% de las DHD.

V. La consultora D’Alessio IROL presentó un informe en su sitio web sobre la compra de medicamentos bajo receta sin receta, realizado en base a un estudio a nivel nacional mediante 400 encuestas online a mayores de 18 años. El 58% de los encuestados afirma haber comprado medicamentos de venta bajo receta sin receta (13% habitualmente, 45% esporádicamente). Además, los antibióticos fueron el primer grupo de terapéutico mencionado cuando se consultó sobre qué medicamentos compraban más frecuentemente sin receta (46 menciones). Recuperado en: <https://www.dalessio.com.ar/xpublico/Antibi%C3%B3ticos-y-antigripales-encabezan-la-lista-de-medicamentos-que-se-compran-sin-su-correspondiente-receta.pdf> [Último acceso: 06/09/2018]

VI. http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/

$$\text{DHD} = \frac{\text{UEV} \times \text{Cantidad de DUE} \times \text{mg Dosis Unitaria} \times 1000}{\text{DDD} \times \text{N}^\circ \text{ de habitantes} \times 365}$$

UEV = Unidades de Envases Vendidas

Cantidad de DUE = Cantidad de Dosis Unitarias por Envase

mg Dosis Unitaria = miligramos de principio activo por dosis unitaria

Las cifras oficiales de la población estimada para la República Argentina se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina (INDEC)^[6], utilizándose la totalidad de la población del país para todos los años de la serie 2015-2017.

3. RESULTADOS

Perfil de utilización de ATB en Argentina en 2015, 2016 y 2017

Las **tetraciclinas** representaron el 2,82% de las DHD de ATB en la Argentina durante el 2017. La composición porcentual de la DHD de este grupo para dicho año fue la siguiente: doxiciclina 59,0%, limeciclina 16,9%, minociclina 16,8% y tetraciclina 7,3%.

Se observó una baja del 0,6% en su uso durante el año 2017 con respecto al año base (2015), de 0.4762 DHD a 0.4733DHD.

Por su parte, las **penicilinas** son el grupo terapéutico de ATB más utilizado en nuestro país, representando el 70,2 % de las DHD del año 2017, valor que se corresponde con una baja de 0,61 puntos (5,15%) en comparación con la del 2015. Cabe destacar que la Amoxicilina (y sus asociaciones) representó el 96,2% de las DHD de las penicilinas y el 67,5% de las DHD de todos los ATB utilizados en el año 2017. La DHD fue de 11,33 en ese año, 0,52 unidades menos (4.6%) que en 2015 cuando obtuvo el valor de 11,85. En lo relativo a las **cefalosporinas**, la DHD para el 2015 fue de 1,09 y para el 2017 del 1,02, lo cual significa una baja del 6,2% para el período. La cefa-

lexina representó alrededor del 80% de las DHD de este grupo terapéutico. Los **macrólidos** constituyeron el 15,3% de las DHD del 2017, habiendo descendido desde 2,63 DHD en el 2015 a 2,56 DHD en 2017, un 2,62% menos. La azitromicina, claritromicina y la clindamicina representaron el 99,8% de las DHD de los macrólidos.

Finalmente, en relación a las **fluoroquinolonas**, se observó un decrecimiento del 4,1% en la magnitud de la DHD entre los años 2015 y 2017. La participación de este grupo en el total de los ATB para los años de la serie fue del 7,3% para el 2015, del 7% para el 2016 y del 6,9% para el 2017. La ciprofloxacina constituyó el 98,6% de las DHD éste grupo en el año 2015 y el 99,9% de las DHD para el 2017.

Para el total de los ATB analizados en el período se observa un descenso de las DHD en 0,78 unidades (4,7%). Mientras que para el año 2015 la DHD fue de 17,56, en el año 2017 obtuvo un valor de 16,78.

El resultado del período está determinado por el descenso del uso de la amoxicilina (que junto con sus combinaciones representó el 67,5% de los ATB utilizados en 2017) del 4,6%. Todos los grupos ATC mostraron un descenso considerable, 4,7%, con la excepción de las tetraciclinas, cuya disminución fue del 0,6%.

En el **gráfico 1** se representa la evolución de la DHD de los grupos ATC expuesta anteriormente.

Los datos presentados anteriormente contrastan con Klein *et al.*^[7] ya que, si bien el autor expone que las penicilinas de amplio espectro son los ATB más usados globalmente, estos representaron solamente 39% de las DDDs globales para el año 2015, mientras que para Argentina representaron el 70,5% en ese mismo año. En el siguiente apartado se contrastan los datos de utilización de los ATB y los de las penicilinas de amplio espectro, correspondientes a Argentina y la UE.

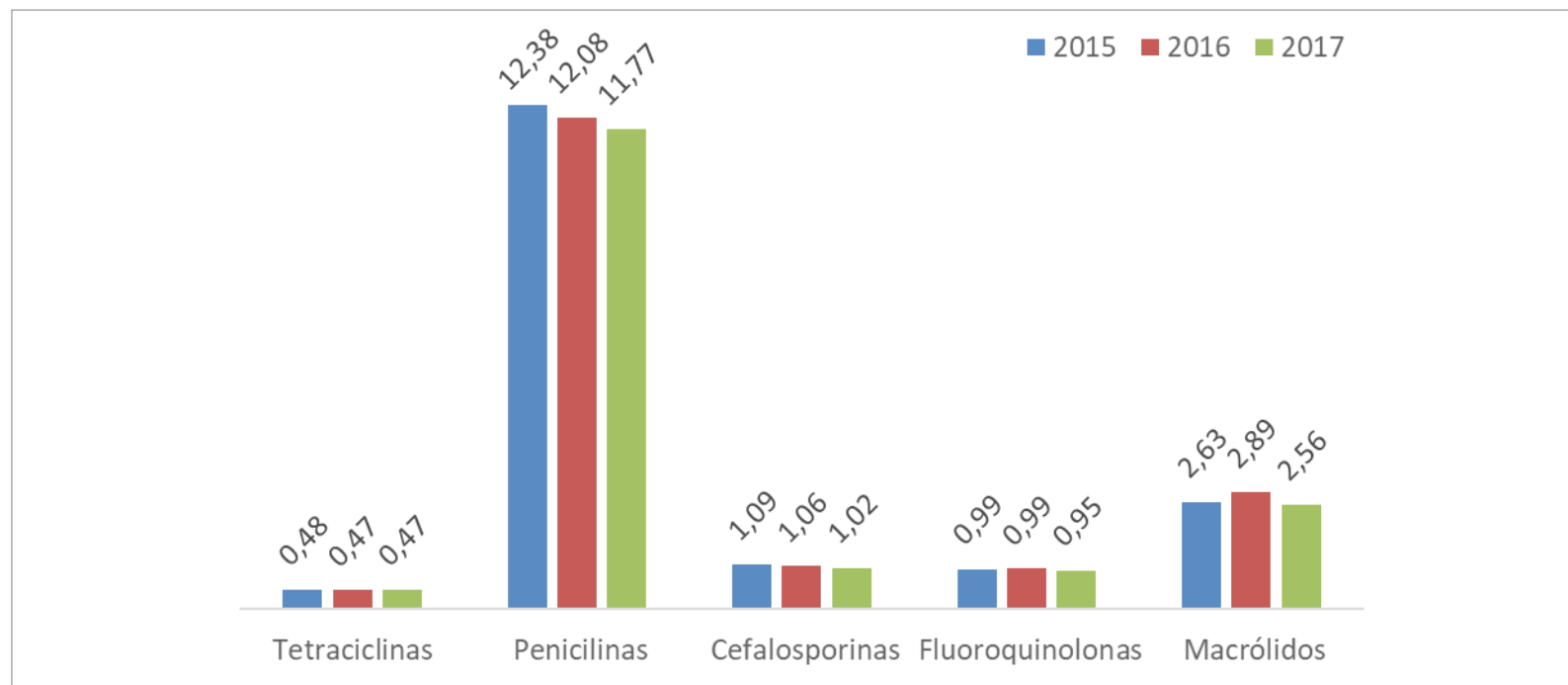


Gráfico 1. Distribución de los grupos terapéuticos J01(AA, CA, D, MA, FA) en función de las Dosis por Habitante Diarias en Argentina (2015-2017). Fuente: elaboración propia en base a datos de IQVIA e INDEC

Comparación de utilización de ATB en Argentina la UE durante los años 2015 y 2016

Para contextualizar la situación de Argentina, se contrastaron los resultados obtenidos con datos de utilización de ATB de los países de la UE publicados por el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC). El 60% de las fuentes de los datos corresponde a ventas, el 10% a ventas y reembolso, y el 30% a reembolso. Por cuestiones metodológicas, se descartaron los casos de países donde no existían datos publicados para alguno de los años considerados, y los de aquellos para los cuales los datos proporcionados incluían el sistema hospitalario.

El listado final contó con 27 países de la UE. Tanto en 2015 como en 2016, la menor DHD se encuentra en Holanda, 10,7 y 10,4 respectivamente, y la mayor DHD se encuentra en Grecia, 36,1 y 36,3 (la fuente de los datos de ambos países corresponde a ventas). En el año 2016, la utilización de ATB por habitante por día en Argentina fue un 51,8% menor que en Grecia y un 68,2% mayor que en Holanda.

Considerando únicamente a las penicilinas de amplio espectro (ATC J01CA), grupo que incluye la amoxicilina, se evidencia una utilización muy diferente a la que existe en Argentina por parte de los países de la UE con la única excepción de Francia (la fuente de los datos corresponde a ventas), país que obtuvo una DHD de 12,2 en el año 2016 y es el único que supera a la Argentina (DHD 11.7) en la utilización de este grupo terapéutico, por una diferencia de 0,5 DHD. Sin embargo, para el año 2015 Argentina obtuvo una DHD de 11,9 mientras que la de Francia fue de 11,3. El segundo país europeo con mayor utilización de estos ATB durante el 2016 fue Grecia, con 7,8 DHD, un 35,5% menos que Argentina. Holanda se ubica en el 6º lugar de la UE en relación a la utilización, con una DHD de 2,1. Por otra parte, según los datos basados en fuentes de prescripción por receta oficial y privada en Atención Primaria en España del Plan Nacional de Resistencia Antibióticos (PRAN), la DHD de penicilinas de amplio espectro para el año 2016 en ese país fue de 9,28.

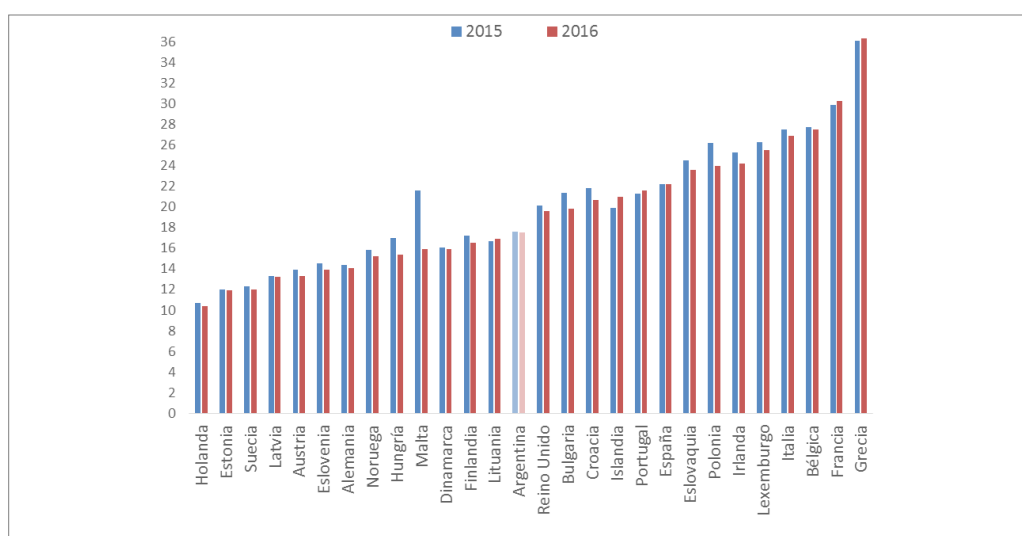


Gráfico 2. Dosis Diaria por Habitante (DHD) de antibióticos en la Argentina y en la Unión Europea. Utilización de ATB en Argentina y la UE durante los años 2015 y 2016.

* Los datos de los países europeos fueron publicados por la *European Centre for Disease Prevention and Control*

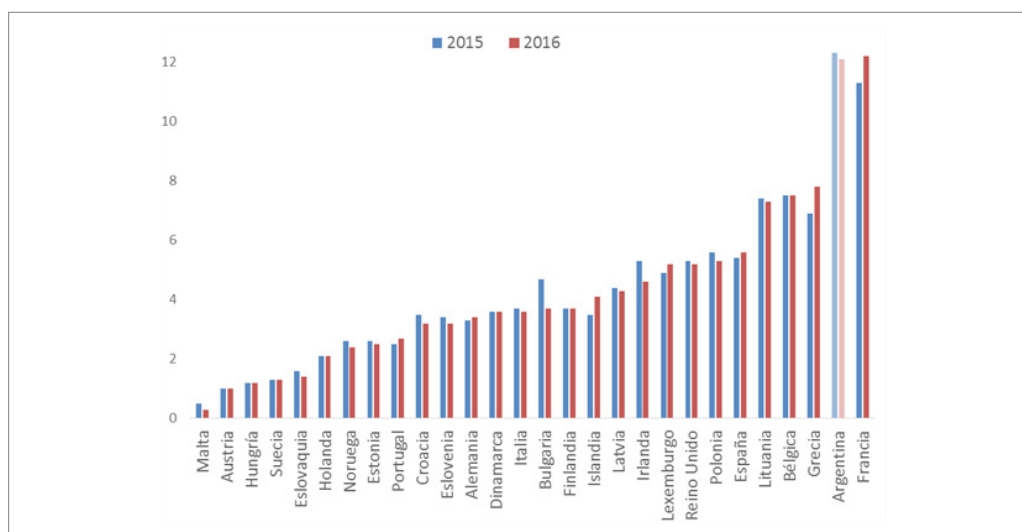


Gráfico 3. Dosis Diaria por Habitante (DHD) de penicilinas de amplio espectro en la Argentina y en la Unión Europea. Utilización de ATB en Argentina y la UE durante los años 2015 y 2016.

* Los datos de los países europeos fueron publicados por la *European Centre for Disease Prevention and Control*

4. CONCLUSIÓN

El presente trabajo se desarrolló con el fin de describir la situación actual de Argentina en materia de utilización de antibióticos. En primer lugar, se valoró el consumo interanual de los antibióticos especificados con anterioridad, aplicando la metodología recomendada por OMS para los EUM y, en segundo lugar, los resultados obtenidos fueron estudiados comparativamente con los precedentes de países de la Unión Europea.

Del análisis de la DHD para cada uno de los grupos terapéuticos abordados (tetraciclinas -J01.A.A-, penicilinas -J01.CA, J01CE y J01CR-, cefalosporinas -J01.D.B, J01.D.C J01.D.D, J01.D.E-, macrólidos -J01.F.A.- y fluoroquinolonas -J01.M.A)-durante el período 2015-2017, se desprendió que el uso de medicamentos ATB decreció 2,55% en promedio. La utilización de las penicilinas, el grupo terapéutico con mayor utilización, descendió el 5,15%. De los otros cuatro grupos de ATB analizados, el uso de uno se mantuvo relativamente constante (tetraciclinas - 0,6%) y tres mostraron un uso decreciente (cefalosporinas -6,7%, fluoroquinolonas - 4,1 % y macrólidos - 2,62%). Estos datos indican una tendencia decreciente en el período analizado.

Por otro lado, la comparación del uso de ATB adquiridos en farmacias argentinas con los precedentes de los países europeos, mostró un resultado llamativo ya que, si bien Argentina se encuentra en la posición central en el conjunto de los datos ordenados (**Gráfico 2**), cuando el análisis se focaliza sobre la utilización de la amoxicilina, Argentina se encuentra por detrás del país con mayor consumo de este ATB, Francia, por una diferencia cercana al 4% (**Gráfico 3**). Esta evidencia sugiere que en nuestro país existe un perfil de uso de la amoxicilina (y sus asociaciones) significativamente superior al de los países de la UE. Este principio activo representó el 67,5% de las DHD en 2017 y el 96,2% de las DHD de Penicilinas de amplio espectro para el mismo año. Por otra parte, según los datos sobre las DDD globales de las penicilinas de amplio espectro proporcionados por Klein *et al*, éstas representaron el 39% de las DDD de ATB globales^[6] para el año 2015. Los mencionados datos contrastan con los resultados para Argentina en ese año (70,49% de las DHD), un 79% más que la media global.

Para continuar precisando las características del uso de ATB en nuestro país, las futuras investigaciones podrán abordar este problema desde diversos focos, tales como la morbilidad, la automedicación, las prácticas médicas, las encuestas a usuarios, etc. La integración de diferentes metodologías de estudio sobre este tema permitirá entender con mayor profundidad las características del uso de ATB y de las prácticas regulares que tienen los distintos grupos poblacionales y otros sectores.

5. BIBLIOGRAFÍA

- 1- World Health Organization (1987). The rational use of drugs. Report of the conference of experts, Nairobi, 25-29 November 1985. Geneva: World Health Organization,.
- 2- Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Publica Mex* 2008;50 supl 4:S480-S487.
- 3- Trezzo, J.C.; Weisburd, G. (2007) Estudio de utilización de medicamentos: experiencia en un centro de salud en Villa Gobernador Gálvez, Santa Fe (Argentina) *Archivos en Medicina Familiar*, vol. 9, núm. 4, pp. 159-163 Asociación Latinoamericana de Profesores de Medicina Familiar A.C. México. Recuperado en: <http://www.redalyc.org/pdf/507/50712865002.pdf>
- 4- Laporte, J.R. y Tognoni, G. *Principios de epidemiología del medicamento*. MASSON. 1993. Barcelona. Capítulo 4.
- 5- Arnau, José & Vallano, Antoni. (2000). Estudio de Utilización de Medicamentos. *Revista Medicamentos y Salud*. 78-82. Recuperado en: <https://docplayer.es/74445868-Estudio-de-utilizacion-de-medicamentos.html>
- 6- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina (INDEC) https://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=24&id_tema_3=84
- 7- Eili Y. Klein, Thomas P. Van Boeckel, Elena M. Martinez, Suraj Pant, Sumanth Gandra, Simon A. Levin, Herman Goossens, RamananLaxminarayan. *Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proceedings of the National Academy of Sciences Mar 2018, 201717295; DOI:10.1073/pnas.1717295115*