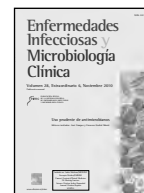




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea

Edurne Lázaro-Bengoa^{a,*}, Francisco José de Abajo Iglesias^b, Antonio López-Navas^a
y María Jesús Fernández-Cortizo^a

^aAgencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

^bUnidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Estudio de utilización
Antibióticos
Autorización de comercialización
Registro
Desarrollo clínico

El elevado uso de antibióticos en la comunidad guarda una relación muy estrecha con el aumento de las resistencias a antimicrobianos. La monitorización del uso de antibióticos es un instrumento fundamental para conocer si se producen o no cambios en las tendencias y, de este modo, orientar más adecuadamente los esfuerzos encaminados a lograr un uso más racional. Durante los últimos 9 años, la oferta de principios activos ha disminuido en España al tiempo que ha aumentado el número de presentaciones de antibióticos. Las presentaciones de especialidades farmacéuticas genéricas alcanzan una cuota de casi el 50% en los subgrupos más utilizados. El uso de antibióticos se mantiene estable o presenta un ligero descenso en función de la unidad de medida (DHD o EHM). Estas diferencias se explican, sobre todo, por la amoxicilina-clavulánico, puesto que en los últimos años se están empleando envases con mayor concentración y mayor número de formas farmacéuticas por envase. Diez principios activos concentran el 80% del uso de antibióticos. A lo largo del período de estudio, más del 50% del uso total de antibióticos es debido a amoxicilina-clavulánico y amoxicilina.

Hay una gran variación estacional en el uso de antibióticos. Los picos de máxima incidencia de gripe se correlacionan con el consumo máximo de antibióticos. Los criterios en los que se fundamenta la autorización de comercialización de medicamentos, los antibióticos incluidos, son criterios de calidad, seguridad y eficacia, cualquiera que sea el procedimiento de registro empleado. Los criterios que dictan el uso que de esos antibióticos se hace en la práctica clínica van más allá del marco puramente regulador. En este sentido, sería deseable contar con guías de práctica clínica de consenso amplio que incorporen criterios para un uso más racional de los antibióticos como, por ejemplo, la prevalencia local de la resistencia.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Utilisation study
Antibiotics
Marketing authorisation
Registration
Clinical development

Use of antibiotics in Spain and regulatory framework for clinical development in the European Union

ABSTRACT

The high use of antibiotics in the community is closely related to the increase in resistance to antibiotics. Monitoring antibiotic use is a key step to understanding whether trends are changing, and in this way efforts towards more prudent use can be implemented. Over the last 9 years, available active ingredients have decreased in Spain while at the same time the number of antibiotic offerings has increased. Presentations of generic pharmaceutical specialties account for almost 50% of the most frequently used subgroups. The use of antibiotics remains stable or shows a slight decrease depending on the unit of measure (DID or PIM) used. These differences are explained mainly by amoxicillin-clavulanate, since in recent years packages with greater concentrations and greater number of pharmaceutical formulations per package have been used. Ten active ingredients constitute 80% of antibiotic use. Throughout the study period, more than 50% of total antibiotic use was due to amoxicillin-clavulanate and amoxicillin.

Las opiniones expresadas por los autores en el artículo son personales y no deben considerarse como las opiniones de las instituciones en las cuales trabajan.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elazaro@aemps.es (E. Lázaro-Bengoa).

0213-005X/\$ - see front matter © 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

There is significant seasonal variation in the use of antibiotics. Peaks in influenza incidence are correlated with the maximum consumption of antibiotics. The criteria on which the marketing authorisation for medication, including antibiotics, is based are quality, safety and effectiveness, regardless of the registration procedure used. The criteria that dictate the use of these antibiotics in clinical practice go beyond the purely regulatory framework. For this reason, it would be useful to have clinical practice guidelines based on broad consensus that incorporate criteria for a more rational use of antibiotics, such as the local prevalence of resistance.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El elevado uso de antibióticos en la comunidad guarda una relación muy estrecha con el aumento de las resistencias a antimicrobianos¹. España es uno de los países con mayor tasa de resistencias y con mayor uso de antibióticos. En los últimos años, no obstante, se han intensificado las campañas y los mensajes que llaman a un uso más prudente y racional²⁻⁵. La monitorización del uso de antibióticos es un instrumento fundamental para conocer si se producen o no cambios en la tendencia de uso y, de este modo, orientar más adecuadamente los esfuerzos. España participa desde el año 2002 en el proyecto europeo ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption)⁶, que tiene éste como uno de sus principales objetivos.

Actualmente, se conoce la existencia de mecanismos de transferencia de resistencia entre bacterias que están dando a lugar a bacterias multirresistentes frente a las cuales disponemos de pocas alternativas terapéuticas. A ello se suma el hecho de que la industria farmacéutica apenas invierte en el desarrollo de nuevos antibacterianos al no ser un mercado rentable. Ante el aumento de bacterias multirresistentes y la disminución de alternativas terapéuticas, la Unión Europea ha establecido como prioridad incentivar el desarrollo de nuevos antibióticos⁷.

En este artículo se presenta la evolución de la oferta y el uso de antibióticos en el ámbito extrahospitalario en España entre 2000 y 2008, y un resumen de las acciones que sobre el impulso al desarrollo y autorización de nuevos antibióticos ha puesto en marcha la Unión Europea.

Métodos

El uso de antibióticos se obtiene a partir de los datos de facturación de los envases dispensados en las oficinas de farmacia a cargo del Sistema Nacional de Salud. Por lo tanto, queda excluido del estudio el uso intrahospitalario, el uso realizado a través de prescripción privada o mutualidades de funcionario, o la dispensación de antibióticos sin receta médica.

Se ha estudiado el uso de antibióticos de uso sistémico, grupo J01 de la clasificación ATC, entre los años 2000 y 2008.

Los resultados se expresan en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día (DHD)⁸. La dosis diaria definida (DDD) es una unidad técnica de medida que establece el Centro Colaborador para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, y se define como la dosis habitual de mantenimiento en adultos para su principal indicación por día⁹. El uso de las DHD permite la comparación del uso de medicamentos en diferentes regiones y en el tiempo sin que se vea influido por las diferencias de mercado respecto al número de formas farmacéuticas o la concentración de principio activo de los envases. Las DHD son un indicador de la prevalencia de uso de un determinado medicamento en la población. No obstante, es necesario tener en cuenta que infraestima el uso cuando la duración del tratamiento es más corta (p. ej., azitromicina respecto a otros antibióticos) o lo sobrestima cuando las dosis utilizadas son más altas que la DDD (p. ej., amoxicilina-clavulánico). En estos casos, puede tener interés expresar el uso en forma de número de envases por población y período (p. ej., envases por 1.000 habitantes por mes [EHM]).

Los datos de incidencia de gripe se han obtenido de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (Instituto de Salud Carlos III)¹⁰.

Antibióticos disponibles

En el año 2000 se disponía en el mercado español de 82 principios activos pertenecientes al grupo de antimicrobianos de uso sistémico. En el año 2008 descendió a 70 principios activos, lo que supone una disminución de la oferta de un 14,6%. Por tanto, se mantiene la tendencia que se había descrito en los años previos¹¹. La disminución afecta principalmente a las tetraciclinas (50%). El único subgrupo que aumenta la oferta es el de las cefalosporinas, con la introducción del cefmandol y el cefditoreno (fig. 1A).

El número de presentaciones ha aumentado un 30%, de 1.010 en el año 2000 a 1.315 en 2008. La oferta en cada subgrupo terapéutico no ha sido homogénea. Se ha producido un aumento de las presentaciones de penicilinas (43%), cefalosporinas (5%), macrólidos (91%), quinolonas (27%) y otros antibióticos (18%), en tanto que disminuyen las presentaciones del resto de grupos, tetraciclinas (-34%), anfenicoles (-80%), sulfonamidas (-48%) y aminoglucósidos (-24%) (fig. 1B).

En el año 2000, las presentaciones de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) representaban el 11% de la oferta de antibióticos. En el año 2008 las EFG contribuyen en un 43%, concentrándose fundamentalmente en 6 subgrupos: penicilinas de amplio espectro (48%), penicilinas con inhibidor de β -lactamasa (56%), cefalosporinas de segunda generación (42%), cefalosporinas de tercera generación (43%), macrólidos (44%) y quinolonas (53%). El uso de estos antibióticos en forma de EFG expresado en DHD fue el 43% del total en el año 2008.

En el subgrupo de penicilinas, se produce un acentuado incremento en la oferta de penicilinas con inhibidor de β -lactamasa (amoxicilina con ácido clavulánico, fundamentalmente). Se ha duplicado el número de presentaciones en el año 2008 (n = 211) respecto al año 2000 (n = 102), habiendo superado las 195 presentaciones de penicilinas de amplio espectro.

La oferta de cefalosporinas muestra un ligero aumento de 188 a 199 presentaciones. Se aprecia un descenso de la oferta de cefalosporinas de primera generación (51%) y un aumento de las de segunda (37%) y tercera generación (21%).

Evolución del uso por subgrupos

El uso de antibióticos se ha mantenido estable, pero con un cierto repunte en los últimos años. El mínimo se alcanzó en el año 2002 con 18,04 DHD y el máximo en el año 2007, con 19,84 DHD (fig. 2A). En cambio, cuando el uso se expresa en envases por 1.000 habitantes por mes se observa un descenso sostenido (fig. 2B).

Estas discrepancias se deben, fundamentalmente, al uso de amoxicilina-clavulánico (DHD: 4,70-7,56; EHM: 22,13-18,75) y se explican por el incremento de la contribución de las presentaciones con mayor concentración de principio activo. En el año 2000, las presentaciones de 875 mg representaban el 22% del número de envases dispensados y no se dispensó ninguno de 1.000 mg. En cambio, en el año 2008 el 36% de los envases dispensados de amoxicilina-clavulánico correspondía a las presentaciones de 875 mg y un 11% a las de 1.000 mg. Esta mayor contribución de las presentaciones de alta con-

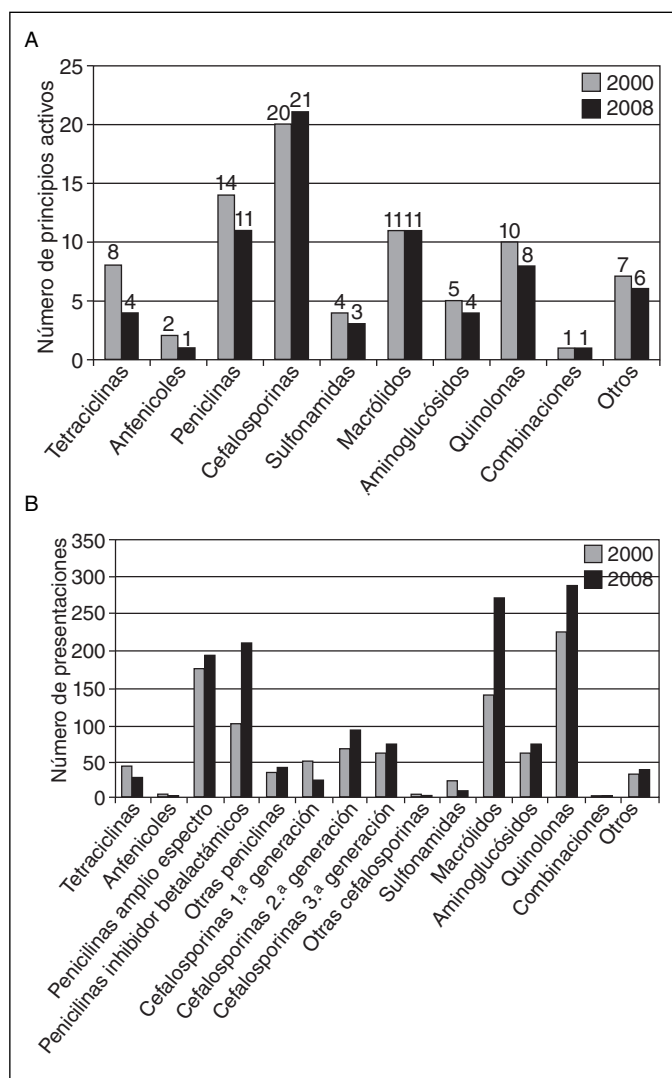


Figura 1. Oferta de antibióticos. A) Principios activos. B) Presentaciones.

centración tiene un impacto importante en el uso expresado con DHD (fig. 3A) e indica que el incremento observado se debe a un aumento en la dosis empleada por paciente y no a un aumento de la población expuesta.

El uso expresado en EHM (fig. 2B) tampoco da una idea fiel de la evolución del uso, dado que a lo largo del período estudiado se ha producido un trasvase en el uso de presentaciones de amoxicilina y de amoxicilina-clavulánico de menor número de formas farmacéuticas por envase (12 cápsulas) a las de mayor número (24 cápsulas), lo cual hace que el uso expresado en EHM en los primeros años de estudio esté sobrestimado y favorezca de forma artificial la tendencia descendente. Sería preciso, pues, expresar el uso con otras unidades de medida que estuvieran menos influidas por estos cambios para conocer con precisión la evolución del uso.

El consumo de cefalosporinas disminuye debido, fundamentalmente, al menor uso de cefalosporinas de segunda generación, que ha pasado de 1,69 a 1,08 DHD durante los últimos 8 años. El grupo de cefalosporinas de tercera generación, aparentemente, no ha sufrido variaciones relevantes (0,58 DHD en 2000 a 0,56 DHD en 2008). No obstante, se aprecia una disminución progresiva de la utilización de cefixima, siendo ésta más marcada a partir del año 2003, que se ve compensada por el notable incremento del uso de cefditoreno desde su introducción en el año 2004 (fig. 3B).

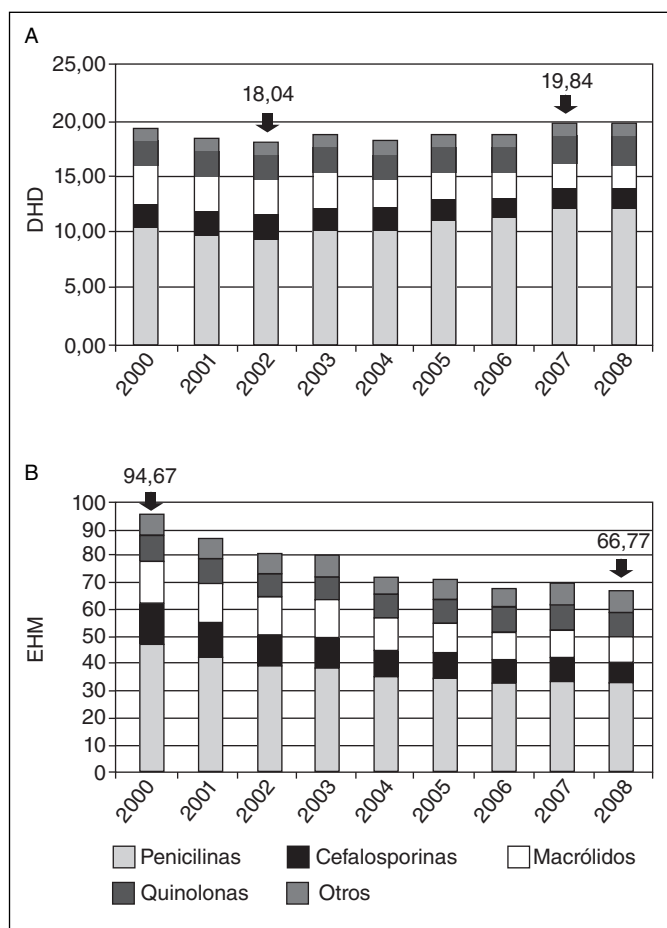


Figura 2. Evolución del uso de antibióticos. A) Expresado en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día (DHD). B) Expresado en número de envases por 1.000 habitantes/mes (EHM).

El uso de macrólidos ha disminuido un 60% (3,47 a 2,09 DHD), debido en buena medida al descenso de la claritromicina, que ha pasado de 1,42 a 0,80 DHD (pérdida del 56%). El único macrólido cuyo consumo se mantiene es la azitromicina, con una media de 0,83 DHD en el período de estudio, convirtiéndose por primera vez en el año 2008 en el macrólido más utilizado (fig. 3C). Este liderazgo de la azitromicina es todavía más acusado cuando el uso se expresa en EHM, representando en 2008 el 59% de todo el uso de macrólidos (5,69 envases/1.000 habitantes/mes), hecho que se explica por el menor número de DDD necesarias por curso de tratamiento.

El uso de fluoroquinolonas ha aumentado de 2,02 a 2,37 DHD. El consumo de ciprofloxacino se mantiene constante y representa aproximadamente el 50% del subgrupo. El discreto incremento del uso de fluoroquinolonas se debe a una tendencia ascendente en el uso de levofloxacino (de 0,10 a 0,56 DHD), sobre todo a partir del año 2003, y también al incremento del uso de moxifloxacino (de 0,14 a 0,35 DHD), aunque éste parece estabilizarse en los últimos años. En el año 2007 se alcanza el máximo uso de moxifloxacino (0,43 DHD) coincidiendo con el de las fluoroquinolonas (2,41 DHD). El uso de norfloxacino desciende un 50% (de 0,61 a 0,31 DHD) y el del ofloxacino un 66% (de 0,11 a 0,06 DHD) (fig. 3D).

Principios activos más utilizados

Los 10 principios activos más utilizados explican más del 80% del uso total de antibióticos en el ámbito extrahospitalario (tabla 1). La

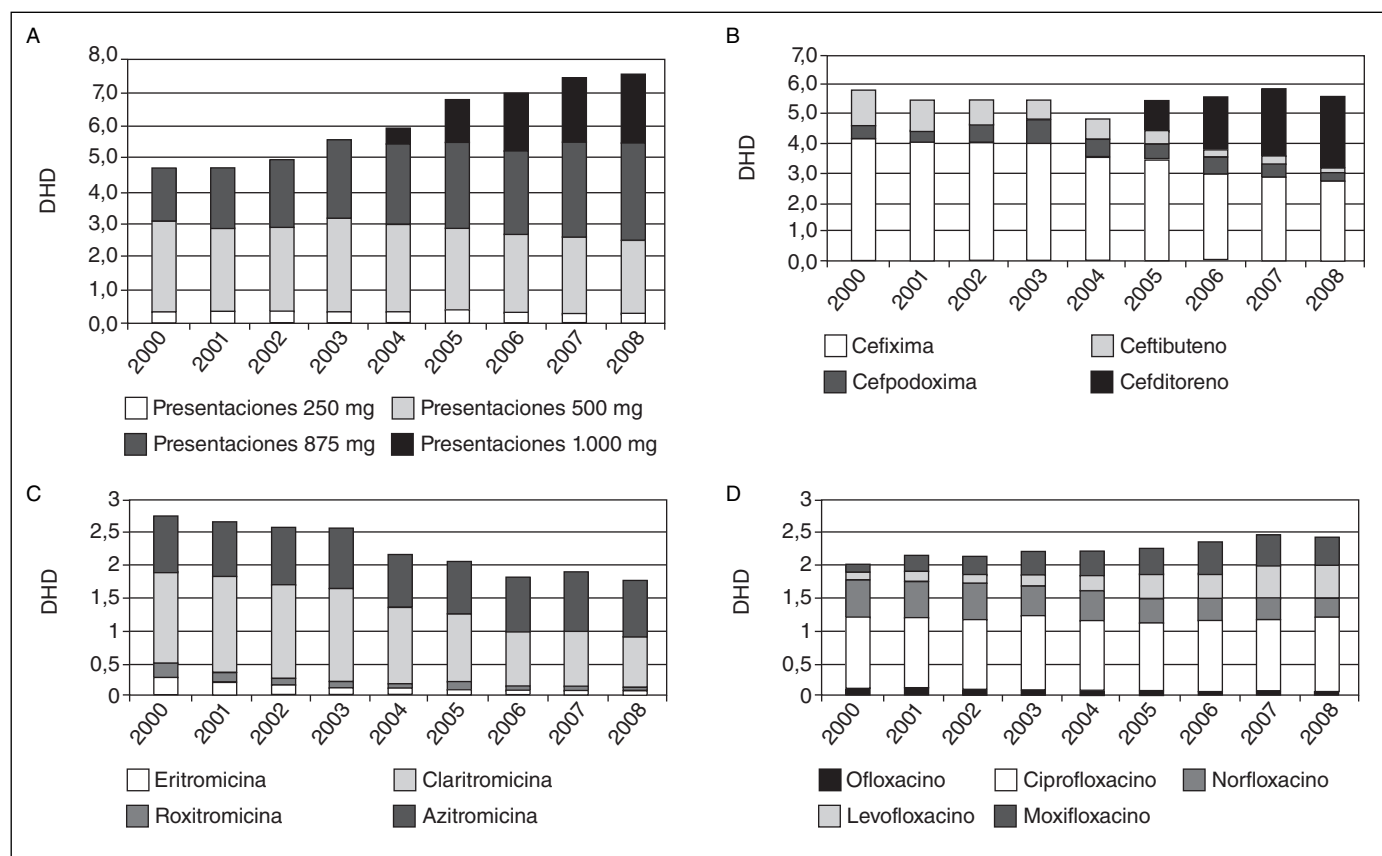


Figura 3. Evolución del uso en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día (DHD) de los antibióticos más representativos de cada subgrupo. A) Amoxicilina con ácido clavulánico. B) Cefalosporinas de tercera generación. C) Macrólidos. D) Fluoroquinolonas.

Tabla 1
Los 10 antibióticos más utilizados en España

	Año 2000		Año 2008	
	% DHD	% acumulado	% DHD	% acumulado
Amoxicilina	25,92	25,92	Amoxicilina con ácido clavulánico	38,38
Amoxicilina con ácido clavulánico	24,39	50,32	Amoxicilina	22,25
Claritromicina	7,36	57,67	Ciprofloxacino	5,67
Cefuroxima	6,28	63,95	Cefuroxima	5,07
Ciprofloxacino	5,46	69,42	Azitromicina	4,36
Azitromicina	4,19	73,61	Claritromicina	4,07
Norfloxacino	3,14	76,75	Levofloxacino	2,85
Cefixima	2,21	78,96	Doxiciclina	2,56
Espiramicina, combinada con otros antibióticos	2,08	81,04	Moxifloxacino	1,77
Doxiciclina	2,05	83,09	Norfloxacino	1,56

DHD: en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día.

mayor contribución se debe a amoxicilina y a amoxicilina-clavulánico. Juntos explican el 50,32% del uso total de antibióticos en el año 2000 y el 60,62% del año 2008. Por otra parte, se han producido cambios notables en el orden: amoxicilina-clavulánico ha pasado a ser el antibiótico más utilizado, con una cuota del 38% del uso total. De la lista de los 10 antibióticos más consumidos en 2008 comparado con el año 2000 se destaca la pérdida de posiciones de amoxicilina, cefuroxima, claritromicina y norfloxacino, y, por el contrario, la ganancia de amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino, azitromicina, doxiciclina, levofloxacino y moxifloxacino. Tanto levofloxacino como moxifloxacino, autorizados en 1998 y 1999, respectivamente, no aparecen en la lista de los 10 antibióticos más consumidos en el año 2000.

Patrón estacional del uso de antibióticos

El uso de antibióticos en la comunidad en España tiene un marcado carácter estacional presentando el máximo en los meses invernales, con una relación pico-valle media de 10,88 DHD. La estacionalidad afecta fundamentalmente a los antibióticos que se emplean para infecciones de las vías respiratorias, como las penicilinas (relación pico-valle de 6,12 DHD, consumo medio 10,69 DHD), las cefalosporinas (diferencia pico-valle 1,45 DHD, consumo medio 1,91 DHD) y los macrólidos (diferencia pico-valle 2,31 DHD, consumo medio 2,51 DHD).

El uso de amoxicilina-clavulánico presenta una variabilidad estacional menor que la amoxicilina (diferencia pico-valle 2,61 DHD, consumo medio 6,07 DHD frente a diferencia pico-valle 3,53 DHD,

consumo medio 4,28 DHD) (fig. 4A). Este patrón es similar cuando el uso se expresa en EHM (fig. 4B), pero se destaca la ausencia de incremento basal del uso de amoxicilina-clavulánico, que se aprecia de forma muy ostensible cuando el uso se expresa en DHD.

Cuando se compara la incidencia de gripe por 1.000 habitantes y el consumo de antibióticos en DHD, se observa una clara correlación entre los picos de máxima incidencia de gripe y el empleo de antibióticos (fig. 5). El año 2000 fue un año atípico en el que no hubo epidemia de gripe y resulta interesante observar que en ese año se alteró también el patrón del uso estacional de antibióticos, lo que refuerza la estrecha correlación entre la gripe y el uso de antibióticos. No obstante, con los datos disponibles no es posible saber en qué proporción el uso de antibióticos hubiera sido innecesario.

Registro de antibióticos en España

Todos los medicamentos, previamente a su comercialización, deben someterse a un procedimiento de registro con el objetivo de obtener una autorización de comercialización por parte de las autoridades sanitarias. Los criterios en los que se fundamenta esta autorización son criterios de calidad, seguridad y eficacia. Los antibióticos no constituyen ninguna excepción en este sentido, a pesar de sus particularidades.

Los procedimientos de registro mediante los cuales un nuevo antibiótico puede obtener la autorización de comercialización en España son 4. Tres son procedimientos comunitarios (procedimiento centralizado, procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado)¹² y 1 es puramente nacional¹³. La mayor parte de los nuevos antibióticos registrados en España en los últimos 5 años ha seguido un procedimiento de registro comunitario.

En todos los casos, la autorización de comercialización concluye con un resumen de las características del producto (*summary of product characteristics*) o ficha técnica (FT), que es la información acordada entre el solicitante y las autoridades sanitarias y que los primeros deben distribuir de forma obligatoria entre los profesionales de la salud. La FT especifica, entre otra información, cuáles son las indicaciones autorizadas y la posología recomendada. Como consecuencia de las diferencias regionales en la prevalencia de resistencia y de otros factores, el uso de antibióticos en la práctica clínica varía enormemente entre diferentes países. Por tanto, la FT de los antibióticos incluye de forma sistemática la frase "se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos" en la sección 4.1 "Indicaciones terapéuticas". La autorización incluye también un prospecto paciente (PP) que contiene información similar a la de la FT, pero en términos comprensibles para los pacientes.

Mientras que, por ejemplo, el registro de medicamentos antirretrovirales y antivirales sólo puede hacerse a través del procedimiento centralizado, éste no es el caso de los antibióticos. Este hecho podría conducir a la realización de evaluaciones dispares por parte de las agencias reguladoras de los distintos estados miembros de la Unión Europea. Esto queda en cierta manera mitigado por la existencia de guías comunes que se adoptan en el seno del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, en sus siglas inglesas) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, en sus siglas inglesas) y que, aun teniendo carácter de recomendación, exigen que el desarrollo galénico, preclínico (en especies animales) y clínico se ajuste a unos estándares. Estas guías están disponibles en la página web de la EMA¹⁴.

Evaluación clínica de los antibióticos

El marco común para la evaluación clínica de nuevos antibióticos (o de los que ya están autorizados y solicitan una modificación en las condiciones de autorización, por ejemplo, adición de nuevas indicaciones) lo constituye la guía denominada *Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections*¹⁵, que se encuentra actualmente en fase de borrador debido a su re-

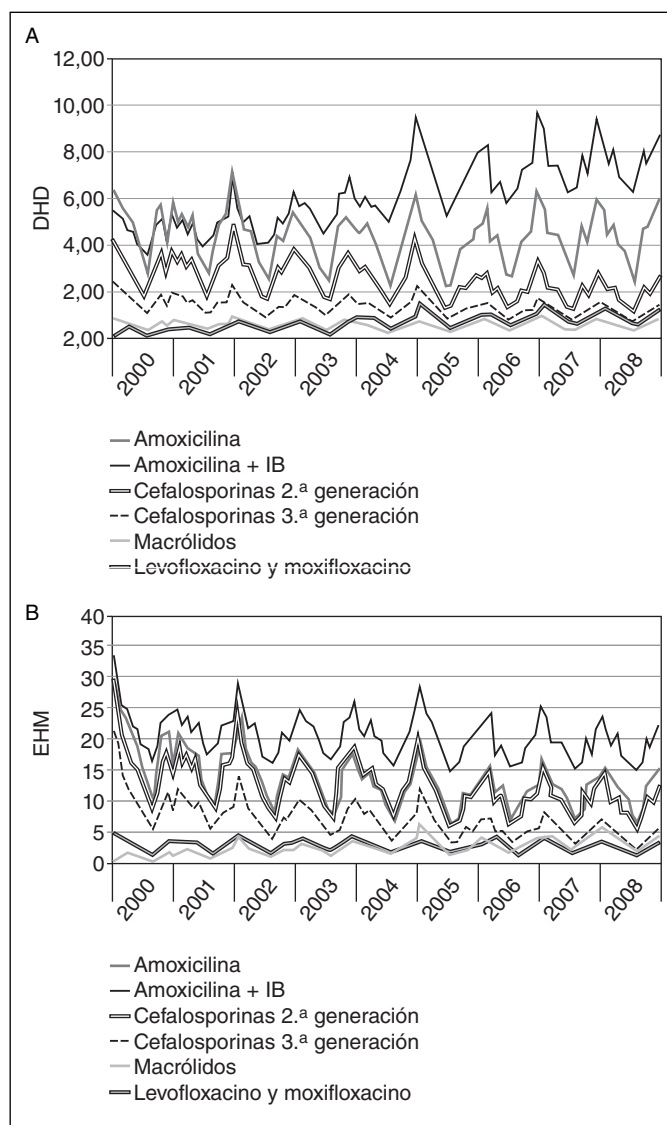


Figura 4. Variabilidad estacional de antibióticos por subgrupos. A) Expresado en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día (DHD). B) Expresado en envases por 1.000 habitantes/mes (EHM).

ciente revisión. El otro documento de referencia en la evaluación de nuevos antibióticos es el llamado *Points to Consider on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antibacterial Medicinal Products*¹⁶, que establece los principios de la relación farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD), así como el modelado y la simulación.

La información acerca de la prevalencia de resistencia generada por la red de vigilancia epidemiológica EARSS¹⁷, así como la disponibilidad de puntos de corte de sensibilidad publicados por EUCAST¹⁸, ha facilitado enormemente la evaluación clínica de los antibióticos. En el marco del procedimiento centralizado, además, se ha establecido un acuerdo de colaboración entre EMA/CHMP y EUCAST para que este último determine los puntos de corte de sensibilidad si el solicitante (compañía farmacéutica) está de acuerdo¹⁹.

Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections

Esta guía considera los datos microbiológicos y clínicos necesarios para avalar la eficacia y seguridad de los agentes antibacterianos en

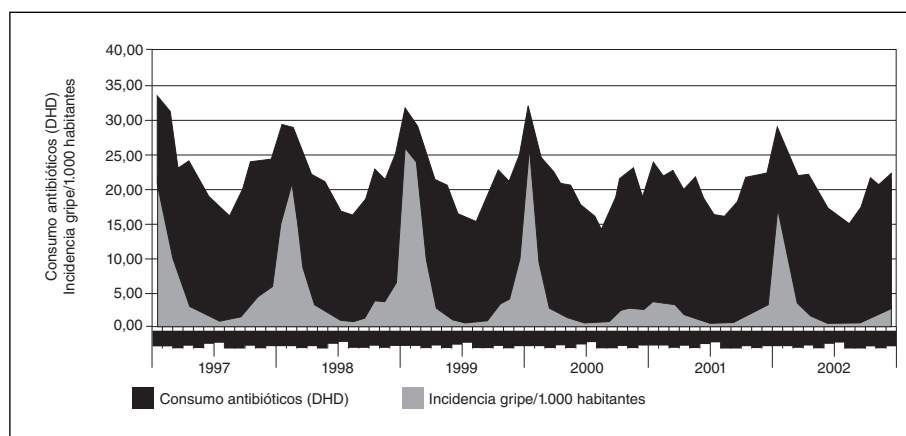


Figura 5. Consumo de antibióticos e incidencia de gripe. DHD: dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día.

las indicaciones solicitadas, así como los regímenes posológicos y duración del tratamiento y el diseño y la redacción de algunas secciones de la FT.

Desde el punto de vista microbiológico, es necesaria la caracterización precisa del mecanismo de acción, ya que ello permitirá anticipar posibles mecanismos de resistencia así como la posibilidad de resistencia cruzada, aspectos ambos que necesitan investigarse de forma específica. Antes de la comercialización y, por tanto, del uso generalizado de un nuevo antibiótico en la práctica clínica, es poco probable encontrarse con aislados microbiológicos con resistencia franca (excepto aquellos con resistencia intrínseca), aunque ya se pueden identificar microorganismos con sensibilidad disminuida. Por ello, en la etapa posterior a la comercialización, la guía indica la necesidad de realizar estudios que valoren la aparición de resistencia/disminución de sensibilidad entre los microorganismos relevantes para las indicaciones autorizadas.

La relación PK/PD junto con el modelado y la simulación se reconocen como aspectos fundamentales de cara a identificar la dosis e intervalo de administración más apropiados, así como para establecer los puntos de corte en las pruebas de sensibilidad. Si la relación PK/PD está bien caracterizada y los análisis son convincentes, se considera aceptable la omisión de estudios formales de búsqueda de dosis y pasan directamente a evaluar uno o muy pocos regímenes específicos en los ensayos confirmatorios de eficacia. Una limitación clara de esta aproximación es la poca información que la relación PK/PD ofrece sobre la duración óptima del tratamiento.

En general, se espera que para indicaciones comunes, como neumonía adquirida en la comunidad, infecciones de piel y partes blandas, etc., se presenten 2 ensayos clínicos aleatorizados, controlados con comparador activo y, siempre que sea posible, doble ciego. Se trata, generalmente, de ensayos de no inferioridad con un tamaño de delta que debe justificarse. La comparación frente a placebo en términos de superioridad se prevé en infecciones como la sinusitis aguda, en las que en el uso de antibióticos no ha demostrado de forma consistente superioridad frente a placebo. Un aspecto relevante de la evaluación de los ensayos confirmatorios de eficacia es si los criterios de inclusión y exclusión definen una población con la infección que se estudia y que requiera tratamiento antibiótico por la vía de administración especificada. Por ejemplo, que la indicación solicitada se califique como "complicada" no es necesariamente sinónimo de que se requiera tratamiento por vía intravenosa. Asimismo, la población de ensayo debe permitir la generalización de los resultados en ella observados a la población general en términos de la presencia de comorbilidad, gravedad de la infección, características demográficas como edad, etc. En caso contrario, las limitaciones de la población incluida en los ensayos han de quedar reflejadas en la FT.

La evaluación de la seguridad debe incluir una evaluación global de los datos generados en cada una de las indicaciones a estudio y

frente al comparador usado en cada una de ellas. La realización de una visita de seguimiento programada con posterioridad a la finalización del tratamiento permite comprobar si los acontecimientos adversos que han ocurrido se han resuelto, así como detectar la aparición de acontecimientos adversos tardíos como, por ejemplo, la colitis pseudomembranosa.

Conclusiones

Los criterios en los que se fundamenta la autorización de comercialización que las autoridades sanitarias conceden a los medicamentos son criterios de calidad, seguridad y eficacia. La FT indica cuáles son las condiciones de autorización. Sin embargo, el uso que en la práctica clínica se hace de los antibióticos en cada país responde a factores que van más allá de las consideraciones que se hacen durante el proceso de registro. En España, el uso de antibióticos de amplio espectro, especialmente amoxicilina-clavulánico, es elevado en comparación con otros países de la UE y habría que analizar si hay factores epidemiológicos que justifiquen dicho patrón de uso. Al menos para las infecciones más prevalentes sería deseable contar con guías de práctica clínica de consenso amplio. Esto no sólo daría un mayor sentido a la recomendación que de forma sistemática se incluye en la FT de los antibióticos acerca de la necesidad de atender a las guías oficiales, sino que además y fundamentalmente incorporaría criterios para un uso más racional de los antibióticos como, por ejemplo, la prevalencia local de resistencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer las contribuciones a los estudios de utilización de antibióticos de José Campos (ISCIII, coordinador de ESAC en España), Dolores Montero y Cristina Avendaño (AEMPS).

Bibliografía

- Goosen H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseciens M: for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365:579-87.
- Campaña 2006. Uso responsable de los antibióticos. Ministerio de Sanidad y Política Social, España. Disponible en: <http://www.msc.es/campanas/campanas06/Antibioticos.htm>
- Campaña 2007. Uso responsable de los antibióticos. Ministerio de Sanidad y Política Social, España. Disponible en: <http://www.antibioticos.msc.es/home.html>
- Huttner B, Goosen H. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:17-31.

5. ECDC: European Antibiotic awareness day. Country activities. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/eaad/activities/Pages/countryActivities.aspx>
6. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). Disponible en: <http://app.esac.ua.ac.be/public/>
7. Access to effective antibiotics –a prerequisite for modern health care. Disponible en: <http://www.sweden.gov.se/content/1/c6/12/98/23/46d853b7.pdf>
8. García-Iñesta A. Estudios de utilización de medicamentos en España y análisis de la situación farmacoterapéutica. En: Instituto Nacional de la Salud, editor. Estudios de utilización de medicamentos. Madrid: Instituto Nacional de la Salud; 1988. p. 15-8.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
10. Vigilancia epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_boletines.jsp
11. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:561-8.
12. Procedures for evaluating medicinal products and granting marketing authorisation. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/authorisation-procedures_en.htm
13. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE núm. 267, de 7 noviembre [RCL 2007, 2011]). Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007_2011-2008-1.pdf
14. Agencia Europea de Medicamentos. EMA. Scientific Guidelines for Human Medicinal Products. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/background.htm>
15. Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/055895endraftrev2.pdf>
16. Points to Consider on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antibacterial Medicinal Products (CPMP/EWP/2655/99). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/265599en.pdf>
17. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS. Disponible en: <http://www.rivm.nl/earss/>
18. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Disponible en: <http://www.eucast.org/>
19. Harmonisation of European Breakpoints set by EMEA/CHMP and EUCAST. Disponible en: http://www.eucast.org/information_for_industry