



Regulación de la dispensación de antibióticos en Venezuela y resistencia bacteriana

Carlos Alberto Gomes De Andrade ¹ .

Guillermina Alonso ² .

¹ Cátedra de Fisiología, Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela carlosagda@hotmail.com

² Jefe del Laboratorio de Biología de Plásmidos, Instituto de Biología Experimental, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela guillermina.alonso@ciens.ucv.ve

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 14 de Mayo del 2013 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La pérdida de eficacia de los antibióticos se atribuye principalmente a su consumo indiscriminado. En enero de 2006, en Venezuela, se reguló la dispensación de algunos antibióticos, condicionando su venta a la presentación de la receta médica. En este trabajo se determinó el impacto de esta medida sobre la resistencia bacteriana. El consumo de antibióticos se expresó como el número de Dosis Diarias Definidas/1.000 habitantes/día, calculado con la información suministrada por el International Marketing System Health. La información de resistencia bacteriana se obtuvo del Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos. Se realizó análisis de correlación entre las variables. Los resultados demuestran que tanto el consumo como la resistencia bacteriana se

incrementaron significativamente durante el período posterior a la regulación. Es necesario ampliar la aplicación de esta medida a todos los antibióticos, así como implementar mejoras en la educación fármaco-terapéutica de los profesionales de la salud.

PALABRAS CLAVE: antibióticos, resistencia bacteriana, medidas regulatorias.

ANTIBIOTIC SALES REGULATION IN VENEZUELA AND BACTERIAL RESISTANCE

SUMMARY

The loss of antibiotic efficacy has been attributed mainly to its indiscriminate consumption. To control this problem, sales of some antibiotics in Venezuela were regulated in January 2006, making medical prescription indispensable to acquire them. The aim of this study was to determine the impact of this regulation on bacterial resistance. Antibiotic consumption was expressed in the number of Daily Defined Doses per 1,000 inhabitants per day, calculated with the information from the International Marketing System Health. Bacterial resistance was gotten from the database of the Program for Antimicrobial Bacterial Resistance Surveillance in Venezuela. The connection between both variables was established through correlation analysis. The results show that antibiotic consumption and bacterial resistance have suffered a significant increase after the application of the regulation. It is necessary to amplify its application to all the antibiotics and to improve health care professionals' education for their adequate prescription.

KEY WORDS: antibiotics, bacterial resistance, sales regulation.

REGULACIÓN DE LA DISPENSACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN VENEZUELA Y RESISTENCIA BACTERIANA

INTRODUCCIÓN

El uso indiscriminado de los antibióticos produce una selección de cepas bacterianas resistentes, con la consecuente pérdida de la eficacia y confiabilidad de estos agentes antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas^(1,2). Este grave problema de salud pública ha adquirido una dimensión global debido a la movilización de cepas resistentes llevada a cabo por viajeros y el comercio mundial de alimentos y animales de corral⁽³⁾, así como por la transferencia entre bacterias de grupos de genes de resistencia transportados por plásmidos, transposones e integrones^(4,5). Numerosos trabajos señalan una asociación entre la disminución del uso inadecuado de los antibióticos y una recuperación de la sensibilidad entre los microorganismos patógenos⁽⁶⁻⁸⁾. Basándose en esta premisa, en Venezuela se reguló la dispensación de un grupo de antibióticos (Resolución 604 publicada en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 38.348 de fecha 02 de Enero de 2006), a fin de controlar el consumo y la creciente resistencia bacteriana a la rifampicina, macrólidos-lincosamidas, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas⁽⁹⁾.

El incremento progresivo y permanente del consumo de antibióticos en Chile durante el período 1988-1997, también llevó al Ministerio de Salud de Chile a impulsar una medida de "Uso

Racional de Antibióticos" a través de su dispensación en farmacias sólo con receta médica. Esta medida regulatoria tuvo un impacto inmediato en las ventas de antibióticos, según lo indica la disminución del número de Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes por día (DDD/1.000 habitantes-día) en el primer trimestre posterior a la regulación con respecto al mismo trimestre del año anterior⁽¹⁰⁾. En el año en que se implementó dicha medida (1999), se inició un descenso del consumo promedio de antibióticos, el cual descendió aún más al año siguiente. Sin embargo, desde el año 2002 el consumo de antimicrobianos aumentó, obteniéndose valores similares a los existentes en 1998⁽¹¹⁾.

En un estudio de las tendencias de consumo de antibióticos en ocho países de latinoamérica entre 1997 y 2007⁽¹²⁾, se observó un incremento en la utilización total de antibióticos en Perú, Venezuela, Uruguay y Brasil; con los mayores incrementos relativos en Perú (70,6 % de aumento de las DDD/1.000 hab-día consumidas en 2007 con respecto a 1997) y Venezuela (43,0 % de aumento de las DDD/1.000 hab-día consumidas en 2007 con respecto a 1997). En todos los países aumentó el uso de quinolonas, especialmente en Venezuela (282 %). No obstante, no se ha realizado ningún estudio que determine el impacto de este tipo de medidas sobre la resistencia bacteriana.

En este trabajo se determinó el posible efecto de la regulación de la dispensación de algunos antibióticos, implementada en Venezuela desde enero del año 2006, sobre los niveles de consumo y resistencia bacteriana a los mismos. Simultáneamente, se analizó el comportamiento de ambas variables para aquellos antibióticos de dispensación libre

MATERIALES Y MÉTODOS

Estimación del Consumo de Antibióticos.

El consumo anual de antibióticos agrupados por clase y en función de su esquema de dispensación (regulado o libre), se estimó como el número de DDD/1.000 habitantes-día. Para esto se utilizó la información de venta de antibióticos proveniente del International Marketing System Health (IMS Health); empresa internacional dedicada a la auditoría de datos de venta farmacéutica. La "DDD específica" corresponde a la dosis diaria convenida por el Consejo Nórdico de Medicina, que tiende a reflejar la dosis diaria de mantenimiento para la indicación principal del medicamento en un paciente adulto⁽¹³⁾.

Los datos suministrados por el IMS Health de número de unidades de envases o cajas individuales de antibióticos en sus diferentes presentaciones, vendidas en farmacias privadas y ventas indirectas en clínicas privadas y hospitales, se convirtió en gramos. A continuación se procedió a calcular las DDD/1.000 hab-día de cada antibiótico mediante la siguiente ecuación:

$$\text{DDD/1.000 hab-día} = \frac{\text{gramos vendidos} \times 1.000}{\text{365 días} \times \text{DDD específica} \times \text{población}}$$

Los datos de población se refieren a la población total del país y fueron obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE) de Venezuela para cada año. La DDD específica para el

combinado de trimetoprim-sulfamethoxazol no se encuentra publicada, por lo que se calculó a través de la relación de la DDD con la Unidad Dosis (UD), siguiendo las directrices pautadas en el apartado de combinaciones de fármacos. El número de días de estudio corresponde a un año.

De esta forma se obtienen las DDD/1.000 habitantes-día para cada antibiótico y su valor, por ejemplo igual a 1, se interpreta de la siguiente forma: "1 habitante de cada 1.000 en la población venezolana, consumió diariamente la DDD específica del antibiótico".

Estimación de la Resistencia Bacteriana.

La información de resistencia bacteriana a las distintas clases y grupos de antibióticos, se obtuvo consultando la base de datos del Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos, PROVENRA (<http://www.provenra.org>). Esta base de datos proporciona el número de aislados resistentes con respecto al total de muestras examinadas en los 49 centros de salud que conforman dicho programa. La información puede ser seleccionada por año, microorganismo, antibiótico y tipo de muestra.

Los porcentajes de resistencia reportados corresponden al número de muestras resistentes a por lo menos uno de los antibióticos que integran el grupo con respecto al total de muestras analizadas.

Análisis Estadístico.

La relación consumo-resistencia para cada clase y grupo de antibióticos se evaluó mediante el coeficiente de correlación derivado del análisis de regresión lineal de ambos parámetros, calculado con la ayuda del programa Microsoft Office Excel 2007. Los tipos de relaciones fueron definidos por la pendiente (positiva o negativa) de la línea de regresión, e incluyó las siguientes asociaciones:

- Pendiente positiva donde un aumento en el uso de la clase o grupo de antibióticos se asoció con un incremento de la resistencia bacteriana, o un descenso en el consumo se asoció con un descenso de la resistencia.
- Pendiente negativa donde un incremento de la utilización de la clase o grupo de antibióticos se asoció con un descenso en la resistencia bacteriana, o un descenso del consumo se asoció con un incremento de la resistencia.

Para detectar cualquier cambio estadísticamente significativo en la resistencia a antibióticos, el valor de cada año se comparó con el del año precedente mediante una prueba de diferencia de proporciones realizada con el programa Statistix, versión 1.0. También se comparó el porcentaje de cepas resistentes de cada año (2006, 2007 y 2008) con respecto al valor del año anterior a la implementación de la medida regulatoria de la dispensación de ciertos antibióticos (año de referencia 2005). Sólo formaron parte de los grupos de análisis aquellos antibióticos cuya información de bacterias con resistencia estaba disponible para más de 30 muestras y para todos los años considerados en el estudio (según la información de PROVENRA publicada hasta diciembre de 2009).

RESULTADOS

Evolución del Consumo y la Resistencia Bacteriana a Antibióticos de Dispensación Regulada.

Los cambios ocurridos en Venezuela tanto en el consumo como en la resistencia bacteriana a las principales clases de antibióticos (agrupadas en función de su dispensación), así como la correlación entre ambas variables, se muestran en la tabla 1. Como puede observarse, en el grupo de antibióticos cuya venta fue regulada a comienzos del año 2006, sólo se ha producido una disminución sostenida en el consumo de macrólidos (eritromicina). El descenso en el consumo de eritromicina no se tradujo en una disminución en los niveles de resistencia bacteriana a este antibiótico (correlación negativa entre ambos parámetros de -0,70), la cual aumentó según reportes de PROVENRA.

En el caso de las fluoroquinolonas y la clindamicina (lincosamidas), el incremento notorio y moderado en el consumo de las primeras y segunda, respectivamente, se vió acompañado por un aumento en los valores de resistencia bacteriana a estas dos clases de antibióticos: tal como lo reflejan los coeficientes de correlación positivos entre las variables consumo-resistencia (tabla 1).

Tabla 1. Correlación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana en Venezuela.
Análisis en función del tipo de dispensación asignado a cada familia de antibióticos.

Grupo de Antibiótico	Familias que integran Cada Grupo	Consumo (DDD/1.000 hab-día)				Cepas Bacterianas Resistentes (%)				Coeficiente Correlación (r)
		2005	2006	2007	2008	2005 (404.291)	2006 (483.213)	2007 (122.080)	2008 (49.829)	
Dispensación Regulada	Ansamicinas (RIF)	0,0097	0,0106	0,0103	0,0101	10,74	12,35	8,93	4,47	0,17
	Cefalosporinas (CTX, CAZ, CRO)	0,0167	0,0164	0,0177	0,0183	27,43	28,01	26,77	21,11	-0,87
	Fluoroquinolonas (CIP, LVX, MXF)	1,3383	1,6529	1,9093	2,0449	32,12	34,13	35,84	36,67	1,00
	Lincosamidas (CLI)	0,0816	0,1002	0,1501	0,1144	36,52	41,04	45,09	58,01	0,42
	Macrólidos (ERY)	0,4179	0,3178	0,2952	0,2497	54,53	56,89	60,65	57,61	-0,70
	Total del Grupo	1,8642	2,0978	2,3825	2,4374	30,98	32,30	33,94	30,99	0,38
Dispensación Libre	Aminoglicósidos (AMK, GEN, TOB)	0,1035	0,1064	0,1120	0,1060	21,36	23,95	26,35	16,18	0,61
	Carbapenems (ETP, IMI, MRP)	0,0060	0,0051	0,0051	0,0058	9,96	9,06	12,13	7,51	-0,48
	Inhibidores de la Vía del Ácido Fólico (COT)	1,4328	1,3806	1,2881	1,2521	45,17	46,00	47,94	49,16	-0,99
	Glicopéptidos (TEI, VAN)	0,0017	0,0016	0,0017	0,0023	1,19	1,53	1,08	10,23	0,99
	Monobactams (AZT)	0,0002	0,0002	0,0002	0,0001	36,60	33,80	31,66	24,96	0,68
	Penicilinas (AMP, OXA)	1,3596	1,4733	1,4627	1,5810	61,48	65,53	66,83	60,31	-0,17
	Tetraciclinas (TET)	0,0089	0,0084	0,0081	0,0086	43,85	46,49	43,45	65,16	0,09
	Total del Grupo	2,9126	2,9757	2,8779	2,9559	28,68	30,00	31,72	29,07	-0,51

RIF: rifampicina, CTX: cefotaxima, CAZ: ceftazidima, CRO: ceftriaxona, CIP: ciprofloxacina, LVX: levofloxacina, MXF: moxifloxacina, CLI: clindamicina, ERY: eritromicina, AMK: amikacina, GEN: gentamicina, TOB: tobramicina, ETP: ertapenem, IMI: imipenem, MRP: meropenem, COT: cotrimoxazol, TEI: teicoplanina, VAN: vancomicina, AZT: aztreonam, AMP: ampicilina, OXA: oxacilina, TET: tetraciclina.
El número total (N) de aislados bacterianos analizados por año en los centros de PROVENRA, se muestra entre paréntesis debajo del correspondiente año de estudio.

La regulación de la venta de este grupo de antibióticos sólo parece haber contribuido a mantener relativamente estable el consumo de rifampicina y cefalosporinas de tercera generación, con un consecuente descenso en los valores de resistencia bacteriana a las mismas (aunque según los resultados del análisis de correlación mostrado en la tabla 1, no hubo una correspondencia importante entre ambas variables que permita aseverar que los descensos en la resistencia bacteriana están asociados con el consumo de estos antibióticos).

Los valores totales de resistencia a los antibióticos de dispensación regulada se incrementaron en el 2006 y el 2007, para retornar luego a los valores existentes en el 2005 (tabla 1). La evolución de la resistencia bacteriana a este grupo de antibióticos parece responder tan solo

parcialmente a los cambios en su consumo (coeficiente de correlación igual a +0,38). Es importante destacar que las correlaciones significativas encontradas no implican necesariamente una relación causal entre las variaciones experimentadas por el consumo humano de antibióticos y la resistencia bacteriana a los mismos.

Evolución del Consumo y la Resistencia Bacteriana a Antibióticos de Dispensación Libre.

La resistencia bacteriana a los antibióticos de dispensación libre se incrementó significativamente en el 2006 y/o 2007 (con excepción del aztreonam), llegando a alcanzar niveles considerablemente más elevados para los glicopéptidos y la tetraciclina en el año 2008 (tabla 1). En este último año hubo un descenso o una estabilización de la resistencia bacteriana a los demás miembros del grupo, la cual también se hizo patente en su porcentaje de resistencia total. La evolución de la resistencia bacteriana a los aminoglicósidos, glicopéptidos y monobactams (aztreonam), parece estar fuertemente influenciada por los cambios en las tendencias de consumo de estos antibióticos (observar los coeficientes de correlación positivos mostrados en la tabla 1). El aumento abrupto de la resistencia bacteriana a los glicopéptidos teicoplanina y vancomicina, ocurrido entre 2007 y 2008, podría deberse a la intensa presión selectiva ejercida por el incremento también abrupto en la utilización de estos antibióticos durante este mismo lapso de tiempo (congruente con el coeficiente de correlación entre ambas variables de +0,99). Salvo estos casos particulares, los cambios de la resistencia bacteriana a los carbapenems, inhibidores de la vía del ácido fólico (cotrimoxazol), penicilinas, tetraciclina y al grupo de antibióticos de dispensación libre como un todo, no se correlacionaron con las variaciones anuales en el consumo humano de estos fármacos (tabla 1).

Evolución de la Resistencia Bacteriana a los Antibióticos de Dispensación Regulada Versus los de Dispensación Libre.

Al contrastar la evolución de la resistencia bacteriana a antibióticos con distinto tipo de dispensación durante el período 2005-2008, se aprecia que ésta experimentó el mismo comportamiento para los antimicrobianos de dispensación regulada y los de dispensación libre (figura 1).

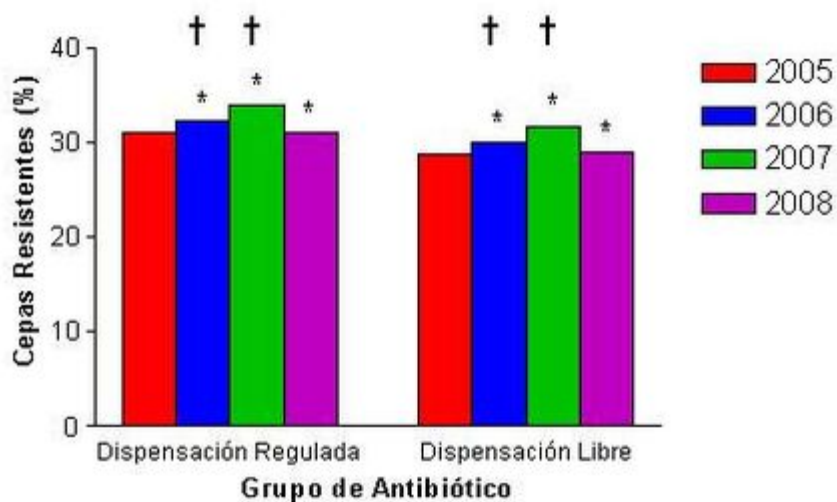


Figura 1. Comparación entre la resistencia bacteriana a los antibióticos que presentan un esquema de dispensación regulada vs. dispensación libre. La comparación corresponde a los valores totales anuales de cada grupo obtenidos desde el año 2005 hasta el año 2008. Según la prueba de análisis de proporciones: los asteriscos señalan una diferencia estadísticamente significativa con respecto al valor del año precedente, mientras que las cruces indican una diferencia estadísticamente significativa con respecto al valor del año 2005 ($p < 0,05$).

En ambos grupos hubo un incremento estadísticamente significativo de la resistencia bacteriana en los años 2006 y 2007, para posteriormente en el 2008 retornar a valores muy similares a los reportados en el año de referencia 2005 (anterior a la implementación de la regulación). El descenso en la proporción de cepas resistentes detectado en el año 2008 también resultó ser estadísticamente significativo con respecto al del año precedente, ratificando el resultado anterior.

DISCUSIÓN

El intento de contener y/o revertir el incremento de la resistencia bacteriana a algunos antibióticos de amplio uso en Venezuela, mediante la regulación de su dispensación, parece haber sido infructuoso debido a que tanto el consumo como la resistencia bacteriana total a estos antimicrobianos se incrementaron significativamente durante el período posterior a la medida regulatoria (tabla 1 y figura 1). El descenso de la resistencia bacteriana evidenciado en el año 2008 para los antibióticos de dispensación regulada podría ser un efecto del menor número de cepas analizadas ese año en comparación con los años anteriores (tabla 1).

El incremento inicial en la resistencia bacteriana a antibióticos de dispensación regulada parece deberse sólo parcialmente al aumento de la utilización de estos fármacos durante el período 2005-2008, según lo indica la correlación positiva encontrada entre ambas variables (valor de +0,38). Asimismo, el consumo de rifampicina, cefalosporinas de tercera generación y clindamicina tampoco mostró ningún descenso en respuesta a la medida regulatoria y la utilización de fluoroquinolonas se incrementó significativamente durante el período 2005-2008.

En un trabajo independiente, realizado por Wirtz et al⁽¹²⁾, también reportan que Venezuela ha experimentado un incremento en la utilización total de antibióticos durante el período 1997-2007, ocupando entre los ocho países de latinoamérica estudiados el segundo lugar por la magnitud del aumento en el consumo de antibióticos expresado en DDD/1.000 hab-día (43,0 % de aumento en el 2007 con respecto al valor del año 1997). Esto los llevó a concluir que "la prohibición de vender ciertos antibióticos sin prescripción no parece haber tenido ningún impacto a corto plazo en la utilización de antibióticos en general". Esta conclusión coincide plenamente con nuestros resultados y contrasta con el obtenido en Chile después de la implementación de una medida regulatoria similar en el año 1999⁽¹⁰⁾, la cual originó ese mismo año un descenso del consumo promedio de antibióticos y produjo una disminución aún mayor al año siguiente. No obstante, este impacto parece haber durado sólo 2 años^(11,12).

A pesar del condicionamiento de su venta a la presentación de la prescripción facultativa, ha continuado aumentando el consumo y la resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas. En consonancia con lo obtenido en este trabajo, en el estudio de las tendencias de utilización de antibióticos en ocho países de latinoamérica entre 1997 y 2007⁽¹²⁾, se evidenció un aumento del uso de quinolonas en todos los países, especialmente en Venezuela (282 % de incremento en el año 2007 con respecto a su valor en 1997). La correlación entre la tendencia creciente de las variables consumo-resistencia a las fluoroquinolonas fue patente con un coeficiente de correlación de +1,00. Ya previamente, Guzmán et al⁽¹⁴⁾ habían reportado un paralelismo similar entre el crecimiento de la resistencia bacteriana a ciprofloxacina en Venezuela y un aumento en el consumo de este antibiótico durante el período 1990-2007.

Este tipo de medidas regulatorias puede contribuir a restringir la automedicación, pero no incide en la prescripción de antibióticos por el personal médico. Es necesario recordar que el uso inadecuado de antibióticos incluye la prescripción excesiva (cuando no está justificada) y la selección inadecuada del tratamiento (tipo, dosis, curso) por *médicos y personal de las farmacias*, así como la automedicación y falta de adherencia al tratamiento por parte de los *consumidores*⁽¹⁵⁾. En un estudio de las tendencias en la prescripción de antibióticos (no simplemente venta) y su posible relación con la evolución de la sensibilidad a antimicrobianos de los patógenos respiratorios aislados en el área de salud de Zamora (España), Díaz et al⁽¹⁶⁾ encontraron una correlación entre la disminución progresiva de la prescripción de antibióticos y una recuperación de la sensibilidad a antimicrobianos de estos patógenos. Esto refleja la importancia del personal prescriptor de antibióticos en el control del consumo de estos fármacos y por consiguiente de los niveles de resistencia bacteriana.

La resistencia a eritromicina también se incrementó en el período posterior a la regulación, independientemente del descenso en su consumo (no hubo correlación entre ambas variables). Esta selección de cepas resistentes a eritromicina podría haberse sostenido en el tiempo gracias al aumento del consumo de otros macrólidos como la azitromicina y la claritromicina⁽¹⁷⁾; en detrimento del consumo de eritromicina. Algunos reportes han asociado el consumo de azitromicina, por su larga vida media en sangre, con la resistencia a macrólidos en *Streptococcus pneumoniae* y estreptococos del grupo A^(18,19).

Ni el descenso en el consumo de cotrimoxazol, ni tampoco la relativa estabilidad en el consumo de las demás clases de antibióticos de dispensación libre, se han traducido en un descenso o estabilización de la resistencia bacteriana (tal como lo reflejan los coeficientes de correlación negativos o muy cercanos a cero para cotrimoxazol, carbapenems, penicilinas, tetraciclina y todo el grupo en general).

El comportamiento similar de la resistencia a antibióticos de dispensación regulada y dispensación libre (figura 1), así como la falta de correspondencia de la resistencia bacteriana con las tendencias de consumo de ansamicinas (rifampicina), cefalosporinas de tercera generación, macrólidos (eritromicina), carbapenems, inhibidores de la vía del ácido fólico (cotrimoxazol), penicilinas y tetraciclina, también ponen de manifiesto que la resistencia bacteriana es un fenómeno complejo que está influenciado por muchos otros factores aparte del consumo individual de ciertos antibióticos. Entre estos factores se encuentran las caracterí-

sticas genéticas de las especies bacterianas, las condiciones que favorecen la extensión de la resistencia, el origen de la resistencia en animales, la asociación resistencia-virulencia y resistencia-patogenicidad, etc⁽²⁰⁾.

La unión física de los genes de resistencia a diferentes antibióticos en moléculas de DNA dispersables en las poblaciones bacterianas (principalmente los plásmidos conjugativos), garantiza la prevalencia de cepas resistentes mientras se mantenga la presión selectiva que genera el uso de tan sólo un grupo de estos medicamentos^(5,21). Adicionalmente, para aquellos antibióticos que comparten el mismo mecanismo de acción, el determinante de resistencia a una clase determinada de antibióticos puede conferir resistencia a otra clase de antibióticos con el mismo mecanismo de acción. Por consiguiente, el uso de los antibióticos de una clase específica podría promover la co-selección de cepas resistentes a todos los antibióticos con el mismo mecanismo de acción. Tal es el caso de la resistencia a macrólidos, lincosamida y estreptogramina B (MLSB), conferida por las metiltransferasas Erm⁽²²⁾. La consideración de estos factores demuestra la necesidad de que cualquier política regulatoria abarque a todos los antibióticos de uso en humanos y animales. La regulación de la utilización de antibióticos debería llevarse a cabo inclusive dentro de los centros de salud, y tiene que ir acompañada de mejoras en la educación fármaco-terapéutica de los profesionales de la salud y educación del público en general sobre el uso apropiado de los antibióticos y el problema de la resistencia bacteriana.

REFERENCIAS

1. Yoneyama H, Katsumata R. Antibiotic Resistance in Bacteria and Its Future for Novel Antibiotic Development. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70:1060-1075.
2. Carrie AG, Zhanel GG. Antibacterial use in community practice: assessing quantity, indications and appropriateness, and relationship to the development of antibacterial resistance. *Drugs* 1999; 57:871-881.
3. Verhoef J, Fluit A. Surveillance uncovers the smoking gun for resistance emergence. *Biochem Pharmacol* 2006; 71:1036-1041.
4. Redondo C, Alonso G. Plásmidos conjugativos aislados de cepas multiresistentes de pacientes de cuatro centros de salud del área metropolitana de Caracas. *Rev Soc Ven Microbiol* 2007; 27:100-107.
5. Davies J. Where have all the antibiotics gone? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006; 17:287-290.
6. Díaz A, Ochoa C, Brezmes MF, López-Urrutia L, Rivas, N. Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:153-159.
7. Denton M. Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29 (Supl 3):9S-22S.

8. Ntagiopoulos PC, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamarellou H, Karabinis A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an Intensive Care Unit in Greece. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:360-365.
9. Comegna M, Guzman M, Carmona O, Molina M. Grupo Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Venezuela: Nuevos Hallazgos. *Rev Soc Ven Microbiol* 2000; 20:58-63.
10. Bavestrello LF, Cabello AM, Casanova DZ. Impacto de medidas regulatorias en la tendencia de consumo comunitario de antibióticos en Chile. *Rev Méd Chile* 2002; 130:1265-1272.
11. Bavestrello LF, Cabello AM. Consumo comunitario de antimicrobianos en Chile, 2000-2008. *Rev Chil Infect* 2011; 28:107-112.
12. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American Countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Pública* 2010; 27:219-225.
13. [Serradell J](#), [Bjornson DC](#), [Hartzema AG](#). Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21:994-1001.
14. Guzman A, Merentes A, Fernandez Y, De Abreu M, Delgado J, Isturiz R, et al. Country wide evolution of ciprofloxacin (CIP) activity since its introduction in Venezuela in 1988. A 20 year study. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, 2009.
15. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública Mex* 2008; 50(Supl 4):480S-487S.
16. Díaz A, Ochoa C, Brezmes MF, López-Urrutia L, Rivas N. Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:153-159.
17. Rivas P, Alonso G. Regulación de la dispensación y su efecto en el consumo de antibióticos en Venezuela. *Rev Panam Salud Pública* 2011; 30:592-597.
18. [Hyde TB](#), [Gay K](#), [Stephens DS](#), [Vugia DJ](#), [Pass M](#), [Johnson S](#), et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Amer Med Assoc* 2001; 286:1857-1862.
19. Bergman M, Huikko S, Huovinen P, Paakkari P, Seppälä H. Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3646-3650.
20. Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: ¿algo que te concierne? *Med Clin (Barc)* 1997; 109:264-270.
21. Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2054-2059.

22. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2823-2830.