

Revisión

Resistencias a antibióticos en nuestro medio. Visión global del problema

S. LAPEÑA LÓPEZ DE ARMENTIA

Servicio de Pediatría. Hospital de León

INTRODUCCIÓN

La utilización de agentes antimicrobianos data de 2.500 años de antigüedad, cuando la civilización china utilizó la planta de soja en el tratamiento del carbunco⁽¹⁾; en la era pre-antibiótica, el control de las enfermedades infecciosas se realizaba mediante medidas de asepsia, uso de desinfectantes, antisépticos y vacunas; pero ya en esa época tenemos conocimiento de resistencia bacteriana a los antimicrobianos: en el año 1887, M.G. Kossiakoff describe la adquisición de resistencia a los desinfectantes al observar cómo el *Bacillus subtilis* se hacía resistente a dos antisépticos: cloruro de mercurio y ácido bórico, explicado como fenómeno de adaptación al medio, debido a que la supervivencia del microorganismo va a depender de la habilidad que posea para adaptarse a condiciones hostiles del medio externo⁽²⁾.

El descubrimiento de los antibióticos ha sido uno de los logros más importante de este siglo⁽³⁾. En 1929, A. Fleming descubre el primer antibiótico: la penicilina. Este tremendo éxito y la esperanza de hacer desaparecer las enfermedades producidas por microbios se ven oscurecidos diez años después por la aparición de las primeras resistencias a sulfamidas y penicilina; posteriormente, en la década de los 50, se vive un período de desencanto con respecto a los antimicrobianos, porque la aparición de resistencias bacterianas es más rápida que los antibióticos que se puedan sintetizar; en los años 60, los laboratorios farmacéuticos empiezan a sintetizar numerosos antimicrobianos, pasándose a un optimismo exagerado. Ahora existe una situación de equilibrio entre la aparición de resistencias y el desarrollo de nuevos antibióticos⁽²⁾, aunque cada

vez es más frecuente la aparición de bacterias multirresistentes, que reactualiza el antiguo término de infección intratable⁽⁴⁾.

La aparición de bacterias resistentes motiva la investigación de nuevas moléculas, que después de su uso clínico vuelven a crear nuevas cepas resistentes, entrando así en una historia interminable⁽⁴⁾.

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Los principales mecanismos de resistencia bacteriana son⁽³⁾:

1. Inactivación del antibiótico por enzimas. La bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; en los gram-positivos suelen ser plasmídicas, inducibles y extracelulares, mientras que en los gramnegativos son de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. Las más importantes son las beta-lactamasas, producidas por muchas bacterias (*H. influenzae* p.e.).

2. Fracaso en la llegada del antibiótico al punto diana. La bacteria produce mutaciones en la pared que impide la entrada de ciertos antibióticos (beta-lactámicos), alteran los sistemas de transporte (aminoglucósidos en los anaerobios) o la salida del antibiótico por expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que sea eficaz.

3. Alteración en la unión con el receptor bacteriano. Alteración en la ADN-girasa (resistencia a quinolonas), del ARNr23S (macrólido), de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina, necesarias para la formación de la pared: resistencia a beta-lactámicos: *S pneumoniae* p.e.).

Durante el tratamiento antimicrobiano se produce una fuer-

Correspondencia: S. Lapeña. Hospital de León. Servicio Pediatría. C/ Altos de Nava, s/n. 24017 León
Recibido: Octubre 1999 Aceptado: Noviembre 1999

te “presión selectiva”, tanto sobre la flora endógena humana natural, como sobre la flora patógena causal de la infección.

- Sobre la flora patógena, esta selección origina el predominio de las bacterias resistentes sobre las normales⁽⁵⁾. Este fenómeno de resistencia se va a producir, bien por mutación de las propias bacterias o bien por adquisición de fragmentos de ADN (plásmidos) clonados por otros microorganismos⁽⁴⁾. La frecuencia de aparición de mutantes y el grado de resistencia generado en cada una de ellas, varía en relación al microorganismo, mecanismo de resistencia y el antibiótico considerado. Se evita asociando dos o más antibióticos que tengan mecanismos de acción diferentes⁽⁵⁾.

- Sobre la flora polimicrobiana endógena natural determina la persistencia y sobrecrecimiento de unas pocas cepas resistentes. Se evita disminuyendo al máximo la presión selectiva sobre la flora endógena (lo opuesto al caso anterior)⁽⁵⁾.

Además, hay que tener presente que la población mundial está aumentando, que se vive más, por lo tanto, albergamos un número total de bacterias mucho mayor a lo largo de la vida y una parte importante de éstas con determinantes de resistencia a antibióticos; por tanto, aumenta la probabilidad de que surjan mutaciones, transposiciones, conjugaciones, etc., que confieran nuevas resistencias, e incluso nuevas resistencias en bacterias ya resistentes, originando cepas multiresistentes (posibilidad casi imposible en ausencia de uso de antibióticos); suponiendo igual virulencia, cuantas más cepas resistentes haya mayor probabilidad de que las infecciones estén causadas por éstas⁽⁶⁾.

El fenómeno de la resistencia puede diseminarse por dos mecanismos:

1. Propagación del clon bacteriano resistente. Se facilita en hábitats cerrados (hospitales, particularmente UCI)

2. Transferencia a otras bacterias del material genético que codifica la resistencia. Requiere la convivencia de bacterias resistentes con las sensibles.

MEDIDAS PARA DISMINUIR LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

1. Reducción del empleo de antibióticos en el hombre y en veterinaria

- Las medidas más efectivas para reducir la prescripción de antibióticos en patología humana incluyen:

1. Uso más racional y reducción, en lo posible, de la duración de los tratamientos. Es quizás la medida más eficaz para frenar el avance de las resistencias. Alós recomienda⁽⁷⁾:

- Considerar la resistencia a antibióticos como un problema social y no únicamente individual.
- Programas de educación, tanto para médicos hospitalarios, como de Atención Primaria.
- Concienciar al paciente de cumplir tratamientos en dosis y tiempo.
- Elaboración de protocolos de indicaciones de uso de antibióticos por comités de expertos que los revisen periódicamente.
- Difusión de una buena noticia: ¡siguen existiendo muchas bacterias sensibles!, por lo que no hay que usar los antibióticos de mayor espectro y más caros.

2. Evitar la automedicación. España es uno de los países con mayor consumo de antibióticos por habitante (en la década de los 80, hemos consumido 350 toneladas/año), y a ello contribuye, de forma notable, la automedicación; el grupo de antibióticos es el tercer grupo de medicamentos (detrás de analgésicos y antigripales) con los cuales se automedica la población española, ocurriendo en el 32% de las personas que compran un antibiótico⁽⁸⁾. Esto hace que también seamos uno de los países con mayor tasa de resistencia en patógenos de origen comunitario, e incluso exportamos cepas de neumococos resistentes (“Spanish-U.S. clone”)⁽⁹⁾.

3. Promover campañas de vacunación. En caso de alta prevalencia de cepas resistentes, p.e. de neumococos, puede ser recomendable la vacunación sistemática; así en los JJ.OO. de Barcelona 92, ante las numerosas preguntas por parte de los turistas de EE.UU. y de sus deportistas, el CDC tuvo que emitir un comunicado en el que, a pesar de tener tasas elevadas de neumococos resistentes, no se aconsejaba la vacunación.

- Respecto al uso veterinario de los antibióticos, se realiza en dos grandes aplicaciones⁽¹⁰⁾:

1. Con fines profilácticos y terapéuticos en medicina veterinaria. La FDA en 1994 ha recomendado el uso terapéutico restringido de algunas clases de antimicrobianos en animales, con estrecha vigilancia de su consumo y de la aparición de resistencias.

TABLA I. SUBGRUPOS DE ANTIABIÓTICOS DE MAYOR CONSUMO EN 1996 Y 1997, ORDENADOS POR IMPORTE DE PRECIO VENTA AL PÚBLICO

Nombre Subgrupo	Principios activos	1996			1997		
		Consumo (mill. pts.)	Envases (miles)	% recetas	Consumo (mill. pts.)	Envases (miles)	% recetas
Cefalosporinas	Cefalosporinas	22.069	8.950	2,75	20.164	8.287	2.39
Macrólidos	Claritromicina, azitromicina, roxitromicina, eritromicina	20.314	9.046	2,54	20.579	8.872	2.44
Quinolonas	Ciprofloxacino ofloxacino, pefloxacino, metronidazol	14.697	2.674	1,83	13.641	2.562	1.62
Antibióticos con otras sustancias	Amoxi-clavulánico, ampi-sulbactam, imipenem-cilast.	13.214	11.633	1,65	13.203	11.914	1.57

2. Promotor de crecimiento. Se usan a dosis subterapéuticas, como aditivos alimentarios y han sido consideradas como un "factor de seguridad", pero las bajas concentraciones de antibióticos que pueden aparecer como residuos en los productos de origen animal sí pueden estar implicados en problemas médicos de sensibilizaciones y resistencias.

Se calcula que aproximadamente el 70% de la producción mundial de antibióticos se utiliza en curas de engorde en los animales.

2. Reducir la presión selectiva sobre las bacterias infectantes

Como ya se comentó puede ser conveniente asociar varios antibióticos (tuberculosis p.e.) o elegir antibiótico, dosis y/o vía de administración que consiga una concentración en el foco de la infección 8 veces mayor que la CMI frente al microorganismo implicado⁽⁵⁾.

3. Reducir la presión selectiva sobre la flora polimicrobiana de las mucosas

Las medidas más útiles incluyen⁽⁵⁾:

1. Empleo de antibióticos de espectro restringido (p.e. sobre gramnegativos)

2. Elección de antibiótico o vía que asegure la menor concentración posible del fármaco activo en las heces y/o saliva (biodisponibilidad superior al 90%, escasa o nula eliminación biliar en forma activa). Puede ser más útil reducir el intervalo de administración que aumentar la dosis por toma.

3. En hábitats cerrados (hospital) favorecer la diversificación de antibióticos o implementar medidas para su rotación.

4. Limitar la extensión de la resistencia

Medidas a aplicar en hospitales o instituciones cerradas: detección precoz de paciente enfermo o portador de microorganismos multirresistentes y puesta en marcha de adecuadas medidas de aislamiento. La diversificación y/o rotación de antibióticos también pueden resultar beneficiosas.

CONSUMO DE ANTIABIÓTICOS EN ESPAÑA. SITUACIÓN ACTUAL

Como ya se ha comentado, en las resistencias bacterianas a los antibióticos intervienen numerosos factores, aunque el consumo de antibióticos es sin duda uno de los factores más importantes^(7,10).

España es uno de los países europeos con un mayor consumo de antibióticos por habitante⁽¹⁰⁾, y más del 90% son ventas extrahospitalarias⁽¹¹⁾. No todo lo que se vende se consume: abandono de tratamiento, tratamientos en animales de compañía (8%), y la cifra media del consumo se aproxima a 1 envase/habitante/año⁽¹¹⁾.

En la tabla I figuran los subgrupos de antibióticos de mayor consumo en 1996⁽¹²⁾ y 1997⁽¹³⁾, ordenados por importe de precio venta al público (p.v.p.), y en la tabla II, los principios activos de antibióticos de mayor consumo en 1996⁽¹²⁾ y 1997⁽¹³⁾, ordenados por importe de p.v.p.

TABLA II. PRINCIPIOS ACTIVOS DE ANTIBIÓTICOS DE MAYOR CONSUMO EN 1996 Y 1997, ORDENADOS POR IMPORTE DE PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO.

Principios activos	Consumo (mill. pts.)	1996	$\Delta\%$ 96/95	Consumo (mill. pts.)	1997	$\Delta\%$ 97/96
		Envases (miles)			Envases (miles)	
Ciprofloxacino	13.870	2.603	-0,23	13.132	2.603	-5,97
Claritromicina	7.904	2.354	+24,29	8.231	2.318	+4,13
Amoxicilina	7.671	11.435	-4,35	6.962	10.722	-9,24
Cefuroxima	7.156	2.049	+11,64	7.227	2.104	+1,00

TABLA III N° DE ENVASES/1.000 HABITANTES DURANTE EL AÑO 1998 EN EL ÁREA SANITARIA DE LEÓN, SEGÚN ACTIVOS, PENSIONISTAS Y TOTALES

Nombre subgrupo	N° Envases/1.000 habitantes en León (1998)		
	Activos	Pensionistas	Totales
Penicilinas de amplio espectro	330,48	338,81	333,44
Antibióticos con otras sustancias	292,19	333,04	306,74
Cefalosporinas	179,40	316,04	228,06
Macrólidos	174,21	290,66	215,68
Quinolonas	21,57	99,91	49,47

(Datos no publicados, facilitados por la Gerencia de Atención Primaria de León).

En la tabla III figura el número de envases/1.000 habitantes durante el año 1998 en el área sanitaria de León, según activos, pensionistas y totales, en orden de importancia (datos no publicados, facilitados por la Gerencia de Atención Primaria de León).

Como se puede observar, en nuestro medio, el consumo de antibióticos es muy elevado, superior a la media nacional (más de 1,2 envases/habitante/año). También es muy elevado el consumo de quinolonas, cefalosporinas y macrólidos entre los pensionistas.

Esta situación que tenemos a nivel local es un reflejo de lo que sucede a nivel nacional e incluso internacional, y en la revista *Pediatrics* se publicó el año pasado unas normas para el uso de antibióticos orales, que concluye con el siguiente párrafo⁽¹⁴⁾:

“Es preciso que los pediatras de Atención Primaria se enfrenten a la realidad de la resistencia bacteriana y al empleo inadecuado de antibióticos por vía oral. Necesitamos promover el empleo juicioso de los antibióticos y prescribirlos sólo cuando estén indicados. También es posible realizar campañas de ámbito nacional. Lamentablemente,

nos hemos pasado las últimas 4 décadas convenciendo al público de que los antibióticos son fármacos milagrosos (un reclamo real, ya que con frecuencia salvan vidas y reducen la morbilidad). Sin embargo, los tiempos y las enfermedades han cambiado. Debe realizarse en este momento una reeducación, tanto de nosotros mismos, como de los pacientes, sobre el papel adecuado desempeñado por los antibióticos en la salud de los niños”.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Brea M, Domingo D.: Ventajas e inconvenientes de una política de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; **16**: 353-355.
2. Muñoz Sáez M, Soult Rubio JA, Fernández López M.: Resistencias bacterianas en la infección pediátrica. V Jornadas de Actualización en Infecciones Pediátricas. Sevilla, marzo 1998.
3. Daza Pérez RM.: Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sis Nac Salud* 1998; **22**: 57-67.
4. Del Castillo F.: Infección estreptocócica en la época de las resistencias a los antibióticos. *Rev Esp Pediatr* 1998; **54**: 101-112.

5. Mensa J. Estrategias para disminuir la aparición de resistencias durante el tratamiento antibiótico. IV Jornadas de Actualización en Infecciones Pediátricas. Sitges, abril 1997.
6. Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: "algo que te concierne". *Med Clín* (Barc) 1997; **109**: 264-270.
7. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: "the never ending story". *Med Clín* 1994; **103**: 94-96.
8. Orero A, Ripoll MA, González J, Grupo URANO. Análisis de la automedicación con antibióticos en la población española. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 1998; **16**: 328-333.
9. Del Castillo F. Infección estreptocócica en la época de las resistencias a los antibióticos. *Rev Esp Pediatr* 1998; **54**: 101-112.
10. Dirección general de Aseguramiento y planificación sanitaria: Informe sobre resistencia microbiana ¿qué hacer?. *Med Clín* 1995; **106**: 267-279.
11. Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: "algo que te concierne". *Med Clín* 1997; **109**: 264-270.
12. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1996. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1997; **21**: 153-156.
13. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1997. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; **22**: 123-126.
14. Bauchner H, Philipp B. Reducción del empleo inadecuado de antibióticos orales: prescripción para el cambio. *Pediatrics* (ed esp) 1998; **46**: 7-10.