

Resistencias bacterianas y uso prudente de antibióticos

M. R. Albañil Ballesteros

CS Cuzco. Fuenlabrada, Madrid. España.

Coordinadora del Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap.

En abril de 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado un documento acerca de las resistencias bacterianas, en el cual incide sobre la amenaza que supone este problema para la salud a nivel mundial y sobre la necesidad de una acción de los Gobiernos y del conjunto de la sociedad para combatirla¹. Reconociendo la necesidad de un abordaje global del problema, es preciso reflexionar sobre sus consecuencias en la práctica clínica y cómo las decisiones que se toman en el día a día de la asistencia pueden tener repercusión en su control.

Los antibióticos disminuyen la morbimortalidad de las infecciones bacterianas y permiten abordar la asistencia a enfermos críticos, niños prematuros, el tratamiento de enfermedades neoplásicas, procedimientos quirúrgicos o trasplantes de órganos.

El uso de antibióticos supone un impacto sobre la flora bacteriana, patógena y colonizadora, del organismo al que se administran: seleccionan el crecimiento de cepas resistentes y pueden inducir la adquisición de resistencias a su acción por parte de bacterias inicialmente sensibles, mediante mutación o por adquisición de genes por transferencia desde otra bacteria resistente.

La resistencia puede hacerse extensiva a distintos antibióticos y familias de antibióticos, existiendo bacterias panresistentes (PDR) con resistencia a todos los antibióticos disponibles. El problema se agrava con la poca oferta de nuevos antibióticos capaces de tratar eficazmente las infecciones que estas bacterias causan. Una misma bacteria puede presentar distintos mecanismos de resistencia.

El uso inadecuado e irracional de los antimicrobianos, no solo en seres humanos sino también en agricultura, ganadería e incluso industria, crea condiciones favorables a la aparición, propagación y persistencia de microorganismos resistentes.

IMPLICACIONES DE LA EXISTENCIA DE BACTERIAS RESISTENTES

Las bacterias resistentes pueden causar infecciones en la comunidad, en pacientes hospitalizados y en animales productores de alimentos; pueden formar parte de la flora bacteriana normal de los individuos sanos, los animales de compañía y encontrarse en el medio ambiente. Su existencia es un problema clínico pero también epidemiológico y de salud pública, porque las infecciones que causan no responden al tratamiento con los antibióticos habituales, lo que dificulta y retrasa su control e implica, en según que casos, mayor posibilidad de contagio, estancias hospitalarias prolongadas, necesidad de recurrir para su tratamiento a otros fármacos con espectro más amplio, mayor toxicidad, durante más tiempo y con mayor coste. Las cepas de bacterias resistentes en cualquier medio (hospital, comunidad o en animales) pueden transmitirse a otros individuos y a otros medios, incluso a zonas geográficas lejanas, con los movimientos de la población.

DATOS DE USO HUMANO EN ESPAÑA

Con datos referidos solo a antibióticos prescritos en la comunidad y financiados por los servicios de salud, España registra un importante consumo que ha repuntado en los años 2010 y 2011 tras una disminución previa². Se estima que el consumo real puede superar a este registro en un 30%. El 90% del consumo total se produce en Atención Primaria (AP). En consecuencia, las tasas de resistencias bacterianas también son importantes. Los datos que más relevancia tienen en la práctica clínica en AP

son la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* (NMC) a penicilina y macrólidos con cifras de resistencia alrededor del 25-30%, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y, cada vez más, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Con mayor repercusión en pacientes hospitalizados, tienen importancia el aumento de cepas de *Klebsiella* multiresistente (a cefalosporinas de tercera generación, a fluorquinolonas y a aminoglucósidos), de *Escherichia coli* (EC) resistente a cefalosporinas de tercera generación y de EC resistente a fluorquinolonas, así como el aumento de resistencias ligadas a carbapenemasas³.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRODUCCIÓN DE RESISTENCIAS

Los factores generales son el uso de antibióticos y la transmisión entre humanos, animales y medio ambiente. El patrón de uso de antimicrobianos en un determinado entorno se relaciona habitualmente con el de resistencias existente en este. Respecto al uso en humanos se ha visto asociación entre:

- La administración de antibiótico en meses previos con un efecto que puede durar hasta 12 meses⁴.
- La exposición prolongada a antibióticos, pues se ha demostrado que la probabilidad de que un niño sea portador de un neumococo resistente a la penicilina aumenta con cada día de uso de un antibiótico betalactámico⁵.
- La administración de antibióticos de vida media larga, al mantener concentraciones subinhibitorias durante tiempo prolongado.
- Según algunos estudios, la capacidad de inducir resistencias es mayor para macrólidos, en concreto para azitromicina, que para cefalosporinas, y mayor para estas que para amoxicilina-clavulánico⁶.

SITUACIÓN EN PEDIATRÍA

La existencia de resistencias bacterianas es muy importante en Pediatría. Según el estudio SAUCE, la resistencia de los patógenos respiratorios es mayor en muestras microbiológicas procedentes de población infantil⁷. Y esto es así por varios motivos: El grupo de niños de cero a cuatro años de edad, junto con el de mayores de 85, es

el grupo poblacional con mayor consumo⁸, con una prevalencia de pacientes expuestos a tratamiento antibiótico en un año del 58,8%; frecuentemente no cumplen bien los tratamientos, lo que provoca niveles subinhibitorios que seleccionan cepas resistentes y, a veces, para facilitar la cumplimentación, se prescriben opciones terapéuticas menos adecuadas.

La asistencia a guarderías también es un factor asociado a resistencias.

En Pediatría de AP, las bacterias que más frecuentemente causan infecciones son NMC, *Streptococcus pyogenes* (STC) y *Haemophilus influenzae* (HI), y los antibióticos afectados son los betalactámicos y macrólidos; además, hay que reseñar la cifra creciente de resistencias a amoxicilina-clavulánico entre EC.

MEJORANDO LA PRESCRIPCIÓN: USO PRUDENTE

Hay evidencias que demuestran que un mejor uso de antibióticos puede disminuir las tasas de resistencias bacterianas. Por ello, y teniendo en cuenta que se registra un importante porcentaje de prescripción inadecuada, el objetivo para los médicos debe ser conseguir un uso prudente de antibióticos⁹ maximizando el impacto terapéutico y minimizando la toxicidad y el desarrollo de resistencias. Por tanto, habría que prescribir antibióticos:

- **Cuando beneficie al paciente**, es decir, en infecciones bacterianas. La disponibilidad de métodos de diagnóstico rápido, de toma de muestras microbiológicas y el acceso rápido a resultados y antibiogramas pueden contribuir a mejorar la prescripción.
- **El apropiado** para el paciente y su proceso. El profesional debe conocer los procesos infecciosos, su etiología, los patógenos responsables y las resistencias microbianas de los mismos. Este conocimiento debe basarse en datos científicos, actualizados según la evidencia disponible, y referidos al medio del paciente. Para ello es imprescindible mantener actividades de formación continuada, individuales y promovidas por las instituciones, así como la elaboración y difusión de guías y protocolos conjuntos entre distintos niveles asistenciales para abordar de forma coordinada el tratamiento empírico de estos procesos. Y es preciso asegurar el acceso a esta información desde las consultas.

Entre distintos antibióticos eficaces para tratar un proceso debe prescribirse el de menor espectro, con objeto de actuar selectivamente sobre el germen responsable.

- **Con dosis, pauta y duración adecuadas**, evitando dosis infraterapéuticas e intervalos prolongados que no consigan niveles inhibitorios, así como pautas innecesariamente largas. Hay que tener en cuenta la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco y su capacidad de difundir al foco infeccioso. Hay que insistir en un correcto cumplimiento y seleccionar cuidadosamente las indicaciones de pautas de profilaxis antibiótica que administren bajas durante tiempo prolongado.

OTRAS ESTRATEGIAS ENCAMINADAS A REDUCIR EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

- **Prescripción diferida**: consiste en realizar una prescripción junto con la indicación de iniciar el tratamiento no de forma inmediata sino ante determinadas condiciones, como persistencia de los síntomas en el tiempo. Ha demostrado impacto en la disminución del consumo de antibióticos. Sobre todo se ha utilizado en otitis media aguda.
- **Educación sanitaria**: el 46% de los españoles cree que los antibióticos son útiles para el tratamiento de resfriados y gripe, y un 8% refiere uso no sujeto a prescripción¹⁰. Estas opiniones hacen necesario mejorar la educación sanitaria tanto en las consultas de AP como a través de campañas institucionales.
- **Medidas organizativas en las consultas**: se sabe que el principal factor asociado al aumento de prescripciones es la frecuentación en consulta y que la presión de los pacientes y familias puede influir en la prescripción; medidas encaminadas a disminuir la frecuentación y aumentar el tiempo dedicado a cada paciente, de forma que se pueda explicar la naturaleza de los procesos y las opciones terapéuticas adecuadas, pueden combatir estos factores¹¹.
- **Control de la dispensación** en las oficinas de farmacia.

Al menos en adultos, lo que ha mostrado mayor impacto para reducir el consumo de antibióticos ha sido la utilización conjunta de prescripción diferida, utilización

en la consulta de pruebas de diagnóstico rápido y actividades dirigidas a aumentar las habilidades comunicativas de los médicos.

- **Prevención de la infección** mediante una mejor higiene, acceso al agua potable, lavado de manos, aislamiento de determinados enfermos y un calendario vacunal amplio y con altas coberturas.

Respecto a la **influencia de la vacunación**, las vacunas bacterianas conjugadas, fundamentalmente contra HI y NMC, han mostrado su eficacia para controlar las infecciones por estos gérmenes, disminuir el número de portadores (también en los contactos de los niños vacunados) y algunos serotipos vacunales altamente resistentes¹², y respecto a las vacunas virales, en concreto la antigripal, se sabe que hay una clara correlación entre los picos de máxima incidencia de gripe y el empleo de antibióticos, por lo que la vacunación, al disminuir la enfermedad, impide la posibilidad de sobreinfección, real o supuesta, con el consiguiente ahorro en prescripción.

Podemos concluir que, aunque la producción de resistencias bacterianas es un problema complejo en el que intervienen distintos factores y que exigen intervenciones coordinadas y a distintos niveles, los médicos, y en concreto los pediatras de AP, tenemos una importante responsabilidad en conseguir un uso racional de los antibióticos.

Actualmente, en España, y bajo la coordinación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se está trabajando en la elaboración de un “Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos”. Se trata de una iniciativa muy ambiciosa que abarca uso humano y veterinario, en el que se consideran todos los aspectos de interés para un abordaje integral y exhaustivo del problema, participando profesionales de muy distintos ámbitos y al que se ha incorporado la AEPap junto con otras sociedades profesionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. World Health Organization [en línea]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2011. Stockholm: ECDC; 2014 [en línea]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/>

publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-surveillance-2011.pdf

3. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013 [en línea]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>

4. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay A. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340:c2096.

5. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of β -lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ*. 2002;324:28-30.

6. Dagan R, Barkai G, Leibovitz E. Will Reduction of Antibiotic Use Reduce Antibiotic Resistance?: The Pneumococcus Paradigm. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:981.

7. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero J, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, *et al.* and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial Resistance among Respiratory Pathogens in Spain: Latest Data and Changes over 11 Years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2953-9.

8. Serna C, Ribes E, Real J, Galván L, Gascó E, Godoy P. Alta exposición a antibióticos en la población y sus diferencias por género y edad. *Aten Primaria*. 2011;43:236-44.

9. Hernández Merino A. Uso prudente de antibióticos: propuestas de mejora desde la Pediatría comunitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 4):23-7.

10. European Commission, Special Eurobarometer 407 Antimicrobial Resistance. November 2013 [en línea]. Disponible en: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_407_fact_es_en.pdf

11. Llor C. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la atención primaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(Supl 4):17-22.

12. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, *et al.*, on behalf of the HERACLES Study Group. Expansion of Serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:1524-30.

LECTURA RECOMENDADA

- Uso prudente de antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 4).
Se recomienda leer el número completo.