

CONTROVERSIAS EN EL USO Y ABUSO DE LOS ANTIMICROBIANOS

J. Mensa

**Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología.
Hospital Clinic, Barcelona**

Actualmente varios de los microorganismos causales de las infecciones mas frecuentes en la comunidad, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Escherichia coli* y la mayoría de microorganismos aislados en infecciones intrahospitalarias como *Staphylococcus* y los bacilos gramnegativos no fermentadores, han adquirido resistencia frente a uno o varios de los antimicrobianos habitualmente incluidos en los tratamientos de elección. La preocupación por las dificultades que puede plantear el tratamiento de estas infecciones, ha propiciado el desarrollo de estudios encaminados a identificar las situaciones de mayor consumo o de consumo posiblemente incorrecto de antimicrobianos. Se han reconocido dos áreas potencialmente corregibles, el masivo empleo de antimicrobianos en la ganadería y la prescripción inadecuada en el curso de infecciones víricas, especialmente en la población infantil¹ y realizada más a menudo por médicos no pediatras²

No existe la menor duda respecto al hecho de que el empleo de los antimicrobianos conlleva la aparición y posterior propagación de bacterias resistentes. Tampoco existe duda respecto al hecho de que esta relación es directamente proporcional. Pero, ¿hasta que punto es así?, ¿la relación es lineal o se alcanza una meseta?. Es decir, ¿el uso continuado de un antimicrobiano conduce a un aumento constante del porcentaje de cepas resistentes o, por el contrario, se alcanza un valor máximo a partir de un determinado volumen de consumo?. En el primer caso (relación lineal), cualquier contención en el uso del antibiótico se traducirá en una reducción de las resistencias. En cambio, si se alcanza una meseta, el problema se basa en conocer en que lugar de la curva nos sitúa el uso apropiado de los antibióticos, puesto que, pudiera darse el caso de que la cantidad de antibióticos estrictamente necesarios para el tratamiento de las infecciones bacterianas fuera lo suficientemente elevado como para alcanzar la meseta de la curva o punto de máxima producción de resistencias. En esta situación las

resistencias serían, en gran medida una consecuencia inevitable de la utilización correcta de los antibióticos y su reducción pasaría por estrategias distintas de la simple reducción de su empleo. Los modelos matemáticos de cinética de crecimiento bacteriano bajo la presión selectiva de un antimicrobiano y algunas experiencias clínicas, indican que la aparición de las resistencias ocurre según una curva de trazado sigmoideo³.

Con objeto de entender el fundamento de las recomendaciones que permiten minimizar la aparición de resistencias, revisaremos brevemente el origen de las mismas.

Origen de las resistencias a los antimicrobianos

La rápida velocidad de multiplicación, la aparición de mutaciones y la facultad de las bacterias de transferirse material genético, junto con la presión selectiva que ejercen los antibióticos, constituyen la base del desarrollo y posterior extensión de la resistencia a los antibióticos.

La resistencia bacteriana a un antibiótico puede obedecer a uno o más de los siguientes mecanismos: 1/ la pared de la bacteria se hace impermeable al antibiótico, 2/ la estructura de la bacteria a la que se fija el antibiótico sufre modificaciones que reducen su afinidad por el mismo, 3/ la bacteria desarrolla enzimas que inactivan el antibiótico, o 4/ la bacteria desarrolla sistemas de excreción activa. Cualquiera de estas modificaciones se debe, en último término, a cambios accidentales de la secuencia de bases del cromosoma (mutación) o a la presencia de material genético extracromosómico (plásmidos) de reciente adquisición. Tanto las mutaciones como la transferencia de genes, son fenómenos que ocurren espontáneamente y sin relación con la presencia del antibiótico. La mutación sólo se pone de manifiesto si la bacteria se halla en un medio en el que las consecuencias de ésta le confieran alguna ventaja sobre las bacterias no mutantes. Así, en presencia del antibiótico las mutantes resistentes al mismo sobreviven, y en el curso de 48-72 h, una vez eliminadas las bacterias sensibles, acaban constituyendo el principal o único componente de la población bacteriana presente en el foco. El antibiótico no ha generado la mutación, simplemente ha ejercido una “presión selectiva” sobre la población sensible o dicho de otro modo, ha dotado a la bacteria mutante de una ventaja “darwiniana” que le permite predominar sobre las bacterias normales.

La frecuencia de aparición de mutantes y el grado de resistencia generado en cada una de ellas, varían en relación al microorganismo, el mecanismo de la resistencia y el antibiótico en cuestión. Para ciertos antibióticos, como las quinolonas de primera generación, la fosfomicina o el ácido fusídico, la probabilidad de encontrar en el seno de una población bacteriana una mutante con alto grado de resistencia, es de alrededor de 10^{-5} - 10^{-6} . En la mayoría de infecciones la densidad de población bacteriana en el foco supera estas cifras, de modo que, el tratamiento con cualquiera de estos antibióticos comporta un riesgo elevado de selección de una mutante resistente. Lo mismo ocurre con las infecciones producidas por micobacterias y la mayoría de tuberculostáticos empleados en su tratamiento. En ambos casos, la única solución para evitar la selección de mutantes resistentes consiste en asociar dos o más antibióticos que tengan mecanismos de acción diferentes. La probabilidad de que aparezca una mutación que confiera resistencia simultáneamente a ambos antibióticos es igual al producto del índice de resistencias de cada uno de ellos por separado. Esta cifra oscila alrededor de 10^{-10} - 10^{-12} y es superior al número de bacterias contenidas en la mayoría de focos sépticos. La probabilidad de aparición y posterior selección de una mutante de este tipo se reduce a prácticamente cero. Con otros antibióticos como los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y a menudo con los glucopéptidos, la aparición de mutantes resistentes es del orden de 10^{-8} - 10^{-9} . Una densidad de bacterias similar o incluso superior puede observarse en la secreción bronquial de las exacerbaciones de la bronquitis crónica y en infecciones de úlceras o heridas cutáneas. En general, la resistencia generada por una única mutación puede llegar a incrementar la CIM hasta 8 veces el valor original. La estrategia para evitar la selección de la mutante pasa por obtener una concentración de antibiótico en el foco que supere al menos 8 veces la CIM frente al microorganismo causante de la infección, o lo que es lo mismo, el índice terapéutico (relación entre concentración en el foco / CIM) debe ser ≥ 8 . Para alcanzar este objetivo es conveniente elegir antibióticos dotados de una elevada actividad intrínseca y administrarlos a dosis preferentemente altas. Si se prescribe un aminoglucósido, hay que administrarlo en dosis única diaria y si se emplea una fluoroquinolona a menudo es necesario aumentar las dosis por toma y / o reducir los intervalos de administración.

Hasta ahora nos hemos referido a la presión selectiva ejercida por el antibiótico sobre la población bacteriana procedente de un solo microorganismo. No obstante, cuando se utiliza un antibiótico en terapéutica, su efecto se manifiesta también sobre la flora

polimicrobiana presente en la superficie de las mucosas no estériles. En ellas, el antibiótico determina la selección, persistencia y expansión de las cepas intrínsecamente resistentes. El enorme número de microorganismos diferentes y su amplio rango de CIM, hacen inviables las soluciones aconsejadas anteriormente consistentes en asociar dos o más antibióticos, aumentar la dosis del antibiótico y /o elegir antibióticos con elevada actividad intrínseca. De hecho, en esta circunstancia, cuanto menor sea el espectro del antibiótico empleado menor será la “presión selectiva” ejercida sobre la flora de las mucosas. Obsérvese, que las recomendaciones que son válidas para evitar la selección de mutantes resistentes en el foco de la infección, son a su vez las que más posibilidades tienen de seleccionar flora resistente en la superficie de las mucosas. La presencia de flora resistente en las mucosas comporta cierto riesgo para el propio paciente de aparición de sobreinfecciones de difícil tratamiento⁴. En cambio, la selección de mutantes resistentes en el seno de una colonia bacteriana constituye además un peligro para otros pacientes ingresados en la misma Unidad.

El fenómeno de la resistencia puede diseminarse por dos mecanismos: 1/ por propagación de la *clona* bacteriana resistente, y 2/ por transferencia a otras bacterias del material genético que codifica la resistencia (plásmidos o transposones). La propagación de una *clona* resistente ocurre con especial frecuencia en *habitats* cerrados como es el caso de los hospitales, y particularmente en las UCIs, donde la elevada proporción de pacientes que recibe tratamiento antibiótico crea las condiciones óptimas para la prevalencia de la bacteria resistente⁵. Cuanto más uniforme o menos diversificado es el uso de antibióticos en ambientes cerrados, más probable es la selección y propagación de las cepas resistentes. El segundo mecanismo de difusión de la resistencia es la transferencia de los fragmentos de DNA que la codifican. La transferencia puede hacerse por diferentes mecanismos pero en cualquier caso requiere la convivencia de la bacteria resistente con las sensibles. El fenómeno, que ocurre generalmente en la superficie de las mucosas, es tanto más probable cuanto mayor sea el tiempo de contacto y la proporción de bacterias resistentes.

Medidas para minimizar la aparición y propagación de las resistencias

La opinión general admite y proclama el concepto de “uso juicioso, sensato o razonado” de los antibióticos. Es obvio que estos términos son aplicables con la misma

convicción e intensidad al empleo de cualquier fármaco (hipotensores, hipolipemiantes, antihistamínico u otros). Sin embargo, no significan lo mismo. El problema radica en que, lo que es apropiado para el tratamiento de la infección no lo es necesariamente para evitar el desarrollo de resistencias. A menudo el término “uso juicioso” se interpreta como el “menor uso posible” o el “uso del antibiótico más barato y de espectro más reducido”. En ausencia de pruebas de diagnóstico rápido de la mayoría de infecciones, la recomendación del “menor uso posible de antibióticos”, conlleva un riesgo importante de demora en el comienzo del tratamiento antibiótico. La variable más importante en la evolución favorable de una infección es la precocidad en instaurar el tratamiento antibiótico. Un estudio reciente de los factores asociados a mortalidad y secuelas en la sepsis meningocócica demuestra que la administración de un antimicrobiano antes del traslado del paciente al hospital es un factor de buen pronóstico en el análisis multivariado⁶. Es evidente que la conveniencia de iniciar pronto el tratamiento antimicrobiano conduce irremediablemente a la prescripción de antibióticos a algunos pacientes con infecciones víricas, pero este riesgo a nuestro entender debe aceptarse sin la menor crítica respecto a la capacidad diagnóstica del médico. El beneficio del paciente debe prevalecer ante el potencial peligro de selección de bacterias resistentes, al punto de que, si el médico tiene dudas respecto a la etiología de una infección o sobre la necesidad de emplear o no un antibiótico, debe emplearlo. La recomendación del “uso del antibiótico más barato y de espectro más reducido” es aceptable desde el punto de vista clínico (sobre todo si se conoce el microorganismo causal), puesto que sin duda resultara tan eficaz como otro antibiótico más caro o de mayor espectro. Sin embargo, este concepto (aplicable además a cualquier tipo de fármaco) no es necesariamente válido para los antibióticos porque puede llevar a la elección del antibiótico capaz de generar más resistencias, como de hecho sucede a menudo.

En la figura 1 se esquematiza la secuencia de hechos descritos en el apartado de “origen de las resistencias a los antimicrobianos”. En ella se identifican 4 posibles puntos de actuación para limitar el desarrollo y propagación de las resistencias bacterianas bajo el efecto del tratamiento antibiótico. A continuación revisaremos las medidas aplicables a cada uno de estos puntos. La descripción detallada de las mismas sobrepasa los límites de esta revisión general.

1/ Reducir del empleo de antibióticos. Una de las medidas más efectivas para reducir el consumo de antibióticos es limitar en lo posible la duración de los tratamientos y retirar el antibiótico de inmediato si no se confirma la sospecha de infección bacteriana. Raramente aparecen resistencias de alto grado o persistentes cuando la presión selectiva del antimicrobiano no sobrepasa un periodo de 48-72 h. El empleo de una determinada cantidad de un antimicrobiano genera más resistencias si se prescribe a pocos pacientes durante periodos de tiempo prolongados que, si la misma cantidad, se administra a muchos pacientes durante tan solo 48 horas o menos.

Promover las vacunaciones periódicas oportunas y tratar las infecciones víricas cuando se disponga de antivíricos eficaces, como es el caso de los inhibidores de la neuraminidasa frente al virus de la gripe, son otras medidas que permiten reducir el consumo de antibióticos.

En ocasiones los médicos prescriben antibióticos con objeto de evitar las sobreinfecciones bacterianas o, por motivos menos justificados, como la necesidad de recetar “algo” en respuesta a las expectativas o a la presión directa de los padres⁷ o por miedo a posibles problemas legales. Una alta proporción de padres comprenderían la decisión de no prescribir un antibiótico si el médico dedicara suficiente tiempo a exponerles los potenciales inconvenientes de una prescripción innecesaria. La indicación rutinaria de tratamiento antibiótico para todo proceso febril del niño refuerza la convicción de los padres de que en el futuro el niño debe seguir recibiendo antibióticos si de nuevo enferma e incluso puede despertar la sensación de que el facultativo que no los prescribe no es un buen médico⁸

2/ Reducir la presión selectiva de los antibióticos sobre las bacterias que causan la infección. Las medidas para conseguirlo incluyen el considerar la conveniencia de prescribir asociaciones de antibióticos y el elegir antibióticos, dosis y / o vías de administración que obtengan una concentración del antimicrobiano en el foco de la infección al menos 8 veces superior a la CIM frente al microorganismo implicado. Esta recomendación es particularmente importante en el paciente inmunodeprimido, en infecciones localizadas en áreas poco accesibles a los mecanismos de defensa y cuando se emplean aminoglucósidos o fluoroquinolonas

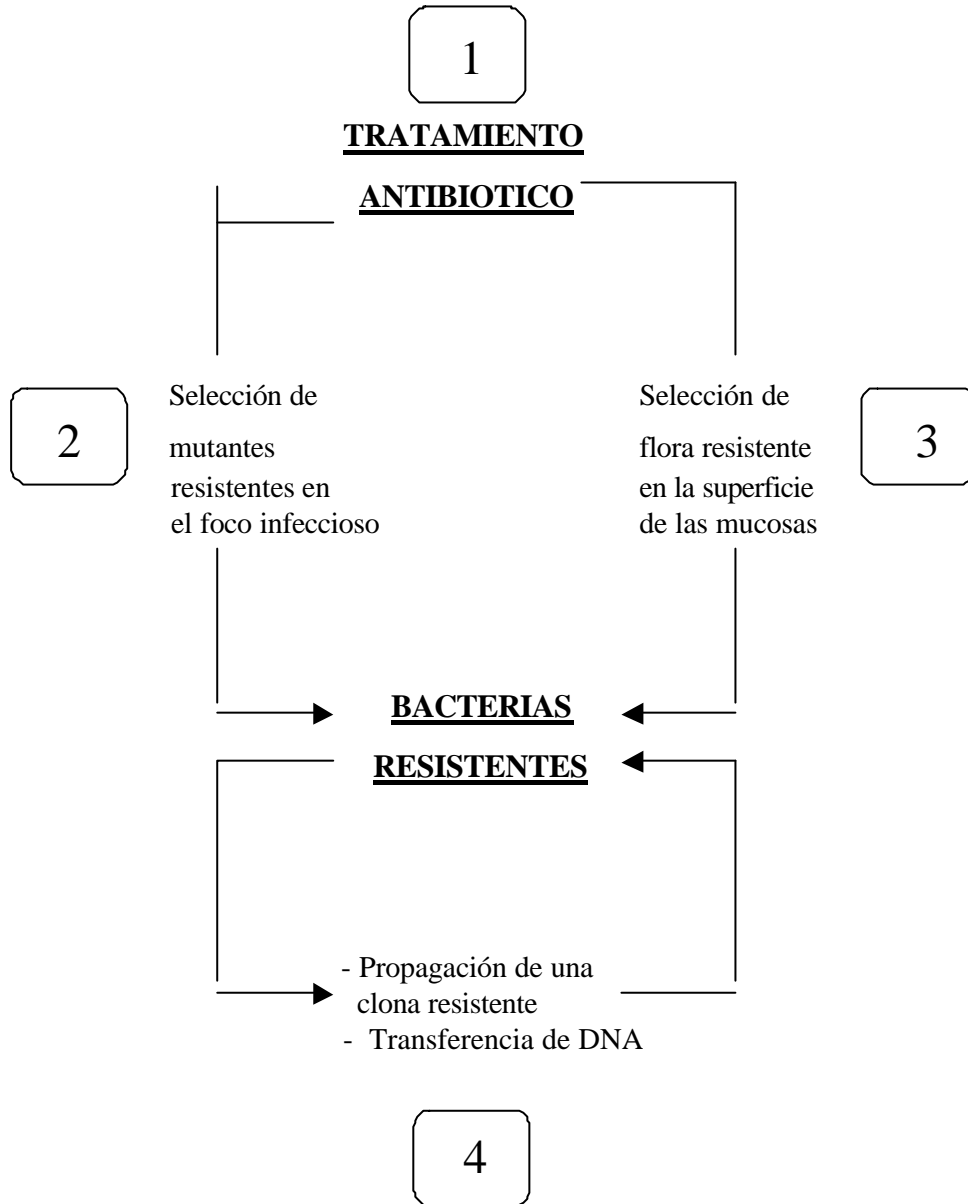
3/ Reducir la presión selectiva de los antibióticos sobre la flora polimicrobiana de las mucosas. Las medidas potencialmente útiles comprenden: el empleo de antibióticos de

espectro restringido o selectivo frente a bacilos gramnegativos, la elección de antibióticos o de vías de administración que aseguren la menor concentración posible del fármaco activo en las heces y / o en la saliva, y, por último, en *habitats* cerrados, favorecer la diversificación de antibióticos o implementar medidas para su rotación periódica. Probablemente, los antibióticos que no son activos frente a los microorganismos anaerobios como los aminoglicósidos, el aztreonam, las fluoroquinolonas de 2ª generación y el cotrimoxazol originan un menor vacío ecológico en la superficie de la mayoría de las mucosas. Los antibióticos administrados por vía parenteral pueden modificar la flora colónica en caso de que se eliminen a través de la bilis sin haber sido metabolizados.

4./ Limitar la extensión de la resistencia. En general, las medidas para evitar la propagación de clonas resistentes y / o de factores de resistencia sólo pueden aplicarse de forma eficaz en hospitales u otras instituciones cerradas. Básicamente se orientan hacia la detección precoz de los pacientes infectados o colonizados por microorganismos multirresistentes y a la puesta en marcha de las medidas adecuadas de aislamiento. La diversificación y / o rotación de antibióticos, mencionada en el párrafo anterior, también puede resultar beneficiosa.

El reservorio y fuente de contagio más importante de microorganismos resistentes lo constituyen los pacientes colonizados y en menor medida los objetos inanimados o el medio ambiente. La transferencia de microorganismos entre pacientes se realiza a través de las manos del personal hospitalario ⁹. El lavado de las manos es la medida más simple y a la vez la más eficaz para prevenir la propagación de microorganismos un las UCIs ¹⁰

Figura 1 Evolución de las resistencias bajo la “presión selectiva” de los antibióticos. Los números señalan los posibles puntos de actuación para reducir el desarrollo de resistencias y limitar su posterior propagación (ver explicación en el texto)



BIBLIOGRAFÍA

- ¹ McCaig, Hughes J: Trends in antimicrobial drugs prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214-219
- ² Nyquist A, Gonzales R, Steiner J, Sande M: Antibiotics for children with upper respiratory infections *JAMA* 1998; 280: 1401
- ³ Austin D, Kristinsson K, Abnderson R: The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 1152-1156
- ⁴ Tillotson J, Finland M: Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. *J Infect Dis* 1969; 119: 597-624
- ⁵ McGowan J: Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 1033-7
- ⁶ Barquet N, Domingo P, Caylá J, et al: Factores pronósticos de la enfermedad meningocócica. *JAMA* 1997; 278: 491-496
- ⁷ Bauchner H, Pelton S, Klein J: Parents, physicians, and antibiotic use. *Pediatrics* 1999; 103: 395-401
- ⁸ Nyquist A: Antibiotic use and abuse in clinical practice. *Pediatric Annals* 1999; 28: 453-459
- ⁹ Cookson B, Peters B, Webster M, et al: Staff carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1471-1473
- ¹⁰ Albert R, Condie F: Hand-washing patterns in medical intensive-care units. *N Engl J Med* 1981; 304: 1465-7