

Prefiero dar azitromicina tres días; así el paciente lo cumple

C. Llor Vilà

Este tipo de frase se escucha muy a menudo: «prefiero dar un macrólido de una sola toma diaria durante 3 días; así el paciente cumple el tratamiento y me aseguro de esta manera de que no voy a generar resistencias». Esto denota la preocupación del clínico por el problema del incumplimiento de los tratamientos que prescribimos, en este caso de los antibióticos, ya que se sabe que el paciente deja de tomarlo habitualmente cuando se encuentra mejor. Esta preocupación es una de las razones por las que España es, junto con Francia, el país europeo donde porcentualmente más macrólidos se prescriben. Pero, ¿es el cumplimiento lo más importante a la hora de elegir un antibiótico? Desde luego que no. *Streptococcus pneumoniae* es el agente bacteriano más frecuente en las infecciones de las vías aéreas. En estos momentos, la resistencia de los neumocosos a los macrólidos sobrepasa la resistencia a las penicilinas en muchas zonas del planeta, entre ellas España. En el año 2000, el National Committee for Clinical Laboratory Standards modificó los puntos de corte de amoxicilina y la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico para *S. pneumoniae* según criterios farmacodinámicos y de eficacia clínica, situándose en $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ el límite para considerar sensible una cepa, en comparación con los $0,5 \mu\text{g/ml}$ considerados previamente. Según estos nuevos puntos de corte, la prevalencia actual de resistencia a

aminopenicilinas se sitúa por debajo del 10%, del que sólo la mitad sería muy resistente (concentración mínima inhibitoria o CMI $\geq 8 \mu\text{g/ml}$). Este cambio de umbral obedece al hecho de que no se compromete de momento la evolución de las infecciones monomicrobianas leves y moderadas provocadas por una cepa neumocócica con una CMI de hasta $2 \mu\text{g/ml}$. Las cepas con mayores CMI se asocian con factores de riesgo bien identificados y se detectan principalmente en pacientes hospitalizados. En cambio, en la actualidad, el 35% de los neumocosos es resistente a los macrólidos, y esta resistencia no se revierte aumentando la dosis de antibiótico. Porcentajes similares se encuentran con *Haemophilus influenzae*. La situación es aún más preocupante en la actualidad, ya que este fracaso *in vitro* se traduce en fracasos clínicos. En este sentido, se han documentado fracasos terapéuticos de neumonías adquiridas en la comunidad causadas por cepas de neumoco resistente a los macrólidos y tratados con estos antibióticos desde los inicios de la década de los noventa¹. Recientemente se han documentado 11 casos de fracaso terapéutico con macrólidos en pacientes con neumonía bacterémica causadas por cepas de *S. pneumoniae* resistentes a dichos antibióticos y que, sin embargo, respondieron al tratamiento posterior con betalactámicos². Posteriormente se han publicado otros cuatro fracasos con azitromicina, uno de los cuales acabó con el fallecimiento del paciente y los tres restantes respondieron a fluoroquinolonas³. Más recientemente se han publicado varias series clínicas de fracasos terapéuticos; el último hace referencia a 19 pacientes con bacteriemia neumocócica por cepas resistentes a macrólidos a partir de neumonías adquiridas en la comunidad tratados con estos fármacos⁴.

Podemos afirmar, a partir de la evidencia de modelos animales y de humanos, que la

Miembro del GRIN (Group on Respiratory Tract Infections in Primary Care, WONCA).

Correspondencia:
Carles Llor Vilà.
Foixarda, 95.
43008 Tarragona. España.
Correo electrónico: clor@saptarra.scs.es

Manuscrito recibido el 14 de noviembre de 2002.
Manuscrito aceptado para su publicación el 18 de noviembre de 2002.

LECTURA RÁPIDA

▼ España es, junto con Francia, el país europeo donde porcentualmente más macrólidos se prescriben.

▼ ¿Es el cumplimiento lo más importante a la hora de elegir un antibiótico?

▼ La prevalencia actual de resistencia a aminopenicilinas se sitúa por debajo del 10%, del que sólo la mitad sería muy resistente.

▼ En la actualidad, el 35% de los neumocosos es resistente a los macrólidos, y esta resistencia no se revierte aumentando la dosis de antibiótico.

▼ Las tasas de resistencia locales son las que deben dictar la elección de los antimicrobianos en atención primaria de salud.



LECTURA RÁPIDA

▼ La evidencia demuestra que la falta de erradicación bacteriológica con el tratamiento antibiótico facilita la progresión de resistencias bacterianas.

▼ En estos momentos deberíamos evitar la utilización de macrólidos. Éstos no deben constituir actualmente una alternativa terapéutica en los pacientes alérgicos a la penicilina. En su lugar, deberíamos usar fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación.

▼ El uso inapropiado de antibióticos obedece a cualquiera de estas situaciones: *overuse* (abuso de antibióticos), *underuse* (uso de dosis subterapéuticas) y *misuse* (uso del antibiótico equivocado). En cualquiera de estas situaciones se favorece la generación de resistencias.

▼ El problema de las resistencias a los antimicrobianos está comprometiendo la terapéutica empírica de las infecciones bacterianas.

resistencia bacteriana influye en los resultados clínicos, y que las tasas de resistencia locales son las que deben dictar la elección de los antimicrobianos en atención primaria de salud. Cada vez hay más evidencia científica que confirma la erradicación bacteriológica como principal objetivo del tratamiento antibiótico, debiendo constituir la variable principal del resultado terapéutico. Hasta el momento siempre se había abogado, en atención primaria de salud, por priorizar la curación clínica a la bacteriológica, pero la evidencia demuestra que la falta de erradicación bacteriológica con el tratamiento antibiótico facilita la progresión de resistencias bacterianas. En este sentido, la prescripción de macrólidos en infecciones donde se involucren neumococos y *Haemophilus*, atendiendo a las tasas actuales de resistencia, no facilita esta erradicación bacteriológica. Sabemos que la resistencia a los antibióticos es inevitable. La exposición terapéutica de los patógenos a los antibacterianos ejerce una presión selectiva continua sobre estos patógenos, presentes tanto en el sitio de infección o portador como en los sitios comensales del organismo humano, en las instituciones, en la comunidad y en el ambiente. Se ha observado que el incremento importante en las resistencias de neumococo a los macrólidos se produjo paralelamente a la utilización masiva de macrólidos de larga semivida, principalmente con los de una sola toma al día (azitromicina), muchas veces incluso después de la toma de una sola dosis⁵. No obstante, se ha observado que se puede disminuir las resistencias si restringimos el uso de antibióticos en instituciones cerradas como los hospitales, aunque no es tan claro en la comunidad. A pesar de ello, es clásico el ejemplo de Finlandia, donde la implementación de guías de práctica clínica en las que se limitaba la prescripción de macrólidos conllevó un descenso de 2,4 a 1,38 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD), consiguiéndose una reducción concomitante de la prevalencia de cepas de *Streptococcus pyogenes* resistentes a la penicilina desde un 16,5% en 1992 a un 8,6% en 1996⁶. Esto confirmaría la hipótesis de que la emergencia y la progresión de resistencias aumentan rápidamente cuando se llega a un determinado umbral de resistencias y, en cambio, su disminución conlleva un es-

fuerzo de restricción muy importante y es mucho más lenta que la generación de resistencias.

En estos momentos deberíamos evitar la utilización de macrólidos y retirar de todos los protocolos clínicos la recomendación de prescribirlos. A medida que los gérmenes resistentes se vuelvan frecuentes en la comunidad, incluso dosis máximas de penicilinas ya no serán efectivas en un futuro; entonces se hará necesario sustituir los betalactámicos por otros grupos de antibacterianos. Éste no es el caso actual, pues podemos seguir confiando en estos antibióticos. Lo que sí está claro es que los macrólidos no son actualmente estos sustitutos ideales y, de hecho, podemos afirmar que éstos no deben constituir actualmente una alternativa terapéutica en los pacientes alérgicos a la penicilina y sólo deberíamos reservarlos para neumonías atípicas leves, uretritis e infecciones por *Helicobacter pylori*, sobre el que también se están publicando series de fracasos terapéuticos por el abuso cometido. En caso contrario, tampoco los podremos utilizar a corto y medio plazo en estas infecciones. En su lugar, deberíamos usar fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación, puesto que presentan una actividad aumentada frente a las cepas neumocócicas resistentes a la penicilina.

El uso inapropiado de antibióticos obedece a cualquiera de estas situaciones: *overuse* (abuso de antibióticos), *underuse* (uso de dosis subterapéuticas) y *misuse* (uso del antibiótico equivocado). En cualquiera de estas situaciones se favorece la generación de resistencias. Desde hace dos décadas, aproximadamente, el problema de las resistencias a los antimicrobianos está comprometiendo la terapéutica empírica de las infecciones bacterianas, con lo que el clínico tiende a utilizar antibióticos nuevos, que son más caros, y exponiendo a los pacientes a un riesgo de efectos secundarios y reacciones adversas nuevas (léase retirada reciente de algunos antibióticos del mercado farmacéutico). Es cierto que los fracasos relacionados con las resistencias son pocos en número absoluto y más en el medio comunitario, donde tratamos con antibióticos muchas infecciones virales (*overuse*), pero existe, como comenta Gara, un fenómeno iceberg⁷. Se trata de re-

servar los macrólidos para cuando los necesitamos y, para ello, no los debemos utilizar para tratar procesos infecciosos donde no se aconsejan (*misuse*), como sinusitis, otitis, faringoamigdalitis, bronquitis o sobreinfecciones en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Últimamente estamos asistiendo, además, a recomendaciones desiguales por parte de diferentes grupos de trabajo y sociedades científicas. Se ha observado que el seguimiento de estas guías no ha ayudado a disminuir las resistencias, sino todo lo contrario. Como escribió Bradley hace 10 años, la prescripción de antibióticos es una de las decisiones más incómodas en las que incurre el médico de atención primaria. En todo caso, debemos utilizar aquellos que nos aseguren una mayor eficacia bacteriológica, hecho que con los macrólidos, desafortunadamente, ya no podemos asegurar.

Bibliografía

1. Ball P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infection: strategies for optimal outcomes and minimised resistance. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:31-40.
2. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin or clarithromycin monotherapy. *Clin Infect Dis* 2000;31:613-5.
3. Fogarty C, Goldschmidt R, Bush K. Bacteremic pneumonia due to pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and successfully with levofloxacin. *Clin Infect Dis* 2000;31:613-5.
4. Lonks JR, Garau J, Gómez L, Xercavins M, Ochoa de Echagüen A, Gareen IF, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002;35:556-64.
5. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000;46:767-73.
6. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius HL, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997;337:441-6.
7. Garau J. Clinical failures: the tip of the iceberg? *Respir Med* 2001;95(Suppl A):S3-11.
8. Bradley CP. Uncomfortable prescribing decisions: a critical incident study. *BMJ* 1992;304:294-6.

 LECTURA RÁPIDA

▼ La prescripción de antibióticos es una de las decisiones más incómodas en las que incurre el médico de atención primaria.