

## EDITORIAL

# ¿Utilizamos de forma razonada los macrólidos en atención primaria?

Palabras clave: Atención primaria; Macrólido; Prescripción.

El incremento sustancial en nuestro país en la década de los ochenta del número de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina y la comercialización de los nuevos macrólidos han sido los principales factores que han propiciado el uso creciente de macrólidos en atención primaria, principalmente para tratar las infecciones respiratorias. En Cataluña, en 1992, el consumo de macrólidos representaba el 14,6% del total de antibióticos, mientras que en 1997 su consumo ascendía al 19%<sup>1</sup>. La prevalencia de resistencias de *Streptococcus pneumoniae* y *Hemophilus influenzae*, gérmenes que habitualmente producen infecciones del tracto respiratorio, a las penicilinas se ha estabilizado en esta última década, pudiendo llegar en algunas series al 40% en ambos casos. En cambio, sí se ha dado un incremento significativo en las resistencias a los macrólidos; si en 1979 la tasa de resistencia de los neumocosos a la eritromicina suponía el 0,9% de todos los aislados, en 1990 era ya del 10% y en 1996 pasa a ser del 35% aproximadamente<sup>2</sup>, con un aumento asimismo significativo en el porcentaje de cepas altamente resistentes (concentración mínima inhibitoria [CMI]  $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ ), que actualmente es superior al 25% de todos los aislados. Una característica importante sobre la resistencia de los neumocosos a los betalactámicos es que es progresiva. A pesar de que un 40% de los neumocosos son resistentes a la penicilina, en este porcentaje se incluyen las cepas parcialmente resistentes (hasta una CMI  $< 1 \mu\text{g/ml}$ ), para las cuales se recomienda paradójicamente aplicar las dosis habituales de penicilinas. Sólo en un 15% de los casos de infección neumocócica, que es el porcentaje máximo de cepas aisladas en nuestro país con una CMI  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ , se debería aumentar la dosis de betalactámico o, preferiblemente, sustituirlo por otro subgrupo antibiótico<sup>3</sup>.

Como se ha señalado anteriormente, hasta en un 35% de los casos, los neumocosos son resistentes a los macrólidos, porcentaje que aumenta hasta un 49% cuando se trata de aislados del oído medio<sup>4</sup>. Pero esta tasa de resistencia es más acusada entre las cepas neumocócicas que son resistentes a la penicilina (51%)<sup>4</sup>. Las tasas actuales de resistencia a *Hemophilus influenzae* oscila en un 20-30%, mientras que las de *Streptococcus pyogenes* pueden llegar en la actualidad a ser del 33%<sup>5</sup>. Este dato es muy curioso, ya que a pesar de que en los últimos 50 años se han venido utilizando las penicilinas y otros betalactámicos para tratar las faringoamigdalitis estreptocócicas en todo el mundo, no se ha constatado la aparición de cepas resistentes o con sensibilidad disminuida a la penicilina. La resistencia a los macrólidos puede producirse por una baja permeabilidad, por inactivación del fármaco, por mutación genética o, el más importante, por alteración en el receptor. Este último mecanismo implica una metilación, llevada a cabo por una metilasa codificada por el gen estructural *erm* (*erythromycin ribosomal methylase*), que induce un cambio conformacional del ribosoma, impidiendo de esa forma la unión a su lugar de acción tanto de los macrólidos como de las lincosamidas, reduciendo la afinidad del antibiótico por el ribosoma. Surge así un fenotipo de resistencia conocido como MLS<sub>B</sub>. La expresión de este fenotipo puede ser constitutiva o inducible<sup>6</sup>. En el primer caso, las cepas son resistentes a los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del tipo B (MLS<sub>B</sub>) y no mejora al aumentar la dosis de antibiótico. Cuando la expresión es inducible, las cepas son resistentes a los macrólidos de 14 átomos, caso de claritromicina, eritromicina o roxitromicina, y a los de 15 átomos como azitromicina; pero, en cambio, los macrólidos de 16 átomos como josamicina, espiramicina o dia-

cetilmidecamicina, la clindamicina y las estreptograminas B mantienen *a priori* su actividad. En 1992 se describió en Finlandia una prevalencia elevada de cepas resistentes a la eritromicina, que llegó a ser del 20% en las de origen faríngeo. Se observó fracaso terapéutico en un 47% de los pacientes afectados de faringitis estreptocócica tratados con eritromicina cuando la cepa de *Streptococcus pyogenes* responsable de la infección era resistente a la eritromicina; muchas de estas cepas presentaban esta disociación (sensibles a macrólidos de 16 átomos y resistentes a macrólidos de 14 y 15 átomos). Este patrón, distinto al conferido por el gen *erm*, se llama fenotipo M<sup>7</sup>. Por el contrario, los macrólidos de 14 átomos son más activos frente a los neumocosos sensibles a los macrólidos que la azitromicina, y ésta, a su vez, más activa que los macrólidos de 16 átomos. Se han llevado a cabo diversos estudios para conocer el porcentaje de los diversos fenotipos de resistencia de los neumocosos a los macrólidos. De todas formas, la mayoría de los fenotipos encontrados son constitutivos y representan actualmente hasta un 98,4% de todos los neumocosos aislados<sup>4</sup>. Esto significa que la resistencia es absoluta; es decir, no podemos contrarrestarla ni cambiando por un macrólido de 16 átomos ni aumentando la dosis de antibiótico, por lo que la efectividad de los macrólidos ante estas cepas resistentes es muy limitada. Por lo tanto, la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a MLS (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas), tanto por sus altos niveles actuales como por su rápida evolución, constituye una causa de preocupación en el ámbito de la terapéutica antimicrobiana. Las mejoras aportadas por los nuevos macrólidos, que se circunscriben en la práctica a su farmacocinética (ya que el incremento de actividad intrínseca y su capacidad para evitar los mecanismos de resistencia apenas mejoran

respecto a la eritromicina) se han visto en buena parte desbordadas en el caso del neumococo por la difusión de mecanismos de resistencia que afectan de forma similar a todos los macrólidos, tanto nuevos como antiguos.

En función de toda esta evidencia, deberíamos ser más cautos a la hora de prescribir macrólidos. Un análisis efectuado en Finlandia demostró una disminución de la prevalencia de resistencia a eritromicina en aislados de *Streptococcus pyogenes* tras una campaña nacional para conseguir una reducción en el uso de macrólidos en atención primaria<sup>8</sup>.

Deberíamos reservar el uso de los macrólidos como antibióticos de primera elección sólo en casos muy concretos en atención primaria. Un estudio, utilizando registros de historias clínicas, demostró que la idoneidad del uso de macrólidos en atención primaria es sólo del 11,5%<sup>9</sup>. Deberían indicarse en la neumonía atípica, ante la sospecha clínica de infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp. o *Legionella pneumophila*. A pesar de que en nuestro país se prescriben principalmente macrólidos para tratar todos los tipos de neumonías<sup>10</sup>, la neumonía típica adquirida en la comunidad suele deberse a neumococo y, debido al no despreciable número de cepas resistentes a los macrólidos, no se puede recomendar su uso como primera elección en la neumonía extrahospitalaria<sup>11</sup>. Más grave aún es que más de un 15% de las faringitis en general, no sólo las estreptocócicas, en pacientes no alérgicos a los betalactámicos, se tratan con macrólidos, cuando un 33% de los estreptococos betahemolíticos son resistentes a los macrólidos<sup>12</sup>.

Es evidente también que deben utilizarse en el tratamiento de las infecciones respiratorias y cutáneas cuando se ha documentado y se ha confirmado una alergia a los betalactámicos. Este punto es muy importante, ya que los casos de alergia a la penicilina están muy sobreestimados en nuestras historias clínicas; en ese sentido, Surtrees halla que de 132 probables alergias a los betalactámicos derivadas por médicos de atención primaria, sólo 4 verdaderamente lo eran<sup>13</sup>. Es evidente que, paralelamente a esta medida, con tal de reducir las resistencias bacterianas en general, deberíamos no prescribir antibióticos en el resfriado y la tos, en las faringitis víra-

les, limitar la prescripción de antibióticos sin observar al paciente, evitar la automedicación de nuestros pacientes con antimicrobianos y prohibir la venta en las oficinas de farmacia de estos compuestos sin receta médica. La población debería recibir además información de cumplir el tratamiento prescrito y educación sanitaria sobre cuándo utilizar antibióticos.

Sigue existiendo en nuestro país una falsa creencia de seguridad cuando se prescribe un macrólido y, en cambio, ignoramos que, a diferencia de la resistencia que se desarrolla frente a los betalactámicos, la resistencia a los macrólidos es absoluta. Es curioso señalar que este problema sucede en un momento en que se está dando nuevas indicaciones a los macrólidos, pues el tratamiento con éstos en algunas enfermedades crónicas queda ampliamente demostrado en el caso de la erradicación de *Helicobacter pylori* para prevenir la úlcera péptica y se dispone también de datos que apoyan la hipótesis de una asociación entre *Chlamydia pneumoniae* y cardiopatía isquémica, si bien su participación como agente causal no está claro<sup>14</sup>. En definitiva, los médicos de atención primaria deberíamos ser más precavidos en la utilización de estos antibióticos. Muchas veces, involuntariamente, desacreditamos algunos subgrupos antibióticos, caso de las cefalosporinas de tercera generación, sin que exista una evidencia científica sólida que nos obligue a que no se prescriban, cuando en este caso la evidencia científica disponible nos obligaría a ser más restrictivos en el uso de los macrólidos. Es evidente que si se cumplieran todas las medidas expuestas anteriormente, disminuiríamos este elevado nivel de resistencias.

### C. Llor

DAP Tarragona-Valls. Instituto Catalán de la Salud. Miembro del Grupo de Estudio y Recomendación del Uso de Antimicrobianos en Atención Primaria. Sociedad Catalana de Medicina Familiar.

### Bibliografía

1. Llop JC. Evolución en la utilización de antibacterianos en Cataluña. Impacto de los nuevos fármacos comercializados. Aten Primaria 1997; 19: 230-236.
2. Gómez-Lus R, Gómez-Lus S. Sensibilidad de los neumococos a los antiguos y nuevos macrólidos. Enferm Infect Microbiol Clin 1993; 11 (Supl 1): 33-38.
3. Societat Catalana de Medicina Familiar. Recomanacions sobre l'ús d'antimicrobianos en atenció primària (3.ª ed.). Barcelona: EdiDe, 1999.
4. Baquero F, García-Rodríguez JA, García J, Aguilar and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance of 1113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 357-359.
5. García J, Gimeno C, Díez J, Bermejo M, Navarro D, García-Ponte L y Grupo Español para el Estudio de la Sensibilidad a Macrólidos en Atención Primaria. Sensibilidad a eritromicina y claritromicina de aislados de *Streptococcus* betahemolítico del grupo A productores de faringoamigdalitis en la edad pediátrica: estudio multicéntrico en atención primaria. Enferm Infect Microbiol Clin 1999; 17: 24-28.
6. Alonso MA, Gutiérrez MN, Muñoz JL, García-Rodríguez JA. Resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas en infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. Med Clin (Barc) 1998; 110 (Supl 1): 25-30.
7. Alós JI. Macrólidos para el tratamiento de la faringitis estreptocócica: no todo vale. Med Clin (Barc) 1999; 112: 18-19.
8. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. N Engl J Med 1997; 337: 441-446.
9. Vila A, Llor C, Rosich I, Ardèvol M. Idoneitat i adequació dels antibòtiques prescrits a l'atenció primària. But Soc Cat Med Familiar 1999; 17: 6-10.
10. Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Léoponthe P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. Eur Respir J 1996; 9: 1590-1595.
11. Ramos JM, Fernández R. Aspectos microbiológicos, farmacocinéticos y clínicos de los nuevos macrólidos de 14 y 15 átomos. Enferm Infect Microbiol Clin 1998; 16: 474-482.
12. Romero J, Rubio M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. Enferm Infect Microbiol Clin 1997; 15: 289-298.
13. Surtrees SJ, Stockton MG, Gietzen TW. Allergy to penicillin: fable or fact? BMJ 1991; 352: 1051-1052.
14. Vidal E. *Chlamydia pneumoniae* y arteriosclerosis: ¿spectador inocente? An Med Interna 1999; 16: 329-332.