

# Resistencia antibiótica en el año 2000

Hisham Ziglam y <sup>a</sup>Roger G. Finch

Infectious Diseases Department.  
Nottingham City Hospital. <sup>a</sup>Division of Microbiology and Infectious Diseases.  
University of Nottingham & Nottingham City Hospital.

Los antibióticos han salvado innumerables vidas y han transformado la práctica de la medicina desde el primer florecimiento de la quimioterapia antimicrobiana en los años 30 y 40 del siglo xx. El impacto de los agentes antimicrobianos sobre la salud pública durante los últimos 50 años no tiene par en ningún otro agente terapéutico. Es difícil obtener datos exactos sobre el empleo actual de los antibióticos; en el Reino Unido, sólo en la comunidad, se producen más de 50 millones de prescripciones y se consumen más de 250 millones de dosis diarias definidas de antibióticos cada año.

La resistencia a los antibióticos, aunque no es un problema reciente, sí es preocupante en la actualidad debido a su acumulación y aceleración, mientras que el número de nuevos fármacos, vacunas y otras tecnologías para combatirla no han aumentado. Desde la aparición de la resistencia de las bacterias a los antibióticos, no es factible la total erradicación de la resistencia y el objetivo estratégico debe ser de contención, por el que se reduzca al mínimo la aparición y la diseminación de los microorganismos resistentes y se realce al máximo el empleo eficaz de los antimicrobianos. Para el desarrollo de tal estrategia es importante reconocer la diversidad de los microorganismos y las complejas interacciones entre los sistemas microbianos y biológicos humanos en presencia de agentes antimicrobianos. Aunque se ha descrito que algunas interacciones son eficaces en la mejora del empleo de antimicrobianos y en la reducción de la aparición y diseminación de la resistencia, tal como el control de la resistencia a macrólidos en estreptococos por medio del control de las prescripciones, hay lagunas considerables en nuestro conocimiento.

Algunos sostienen que el aspecto de la resistencia a los antimicrobianos recibe una limitada atención en los programas educativos de las facultades de medicina<sup>1</sup> y que ello puede dar lugar a una menor información de los médicos, y probablemente la educación de posgraduados sobre la relación entre el empleo de antibióticos y la resistencia a los antimicrobianos sea limitada. Estos aspectos suscitan el importante asunto de que una combinación de pautas de prescripción nacionales y de campañas educativas sobre el empleo apropiado de antimicrobianos dirigido a los prescriptores pueda tener un cierto éxito en la reducción de patrones específicos de resistencia a los antimicrobianos<sup>2</sup>.

Se identifica con frecuencia que el empleo inapropiado de antibióticos es un motor importante de los elevados costes terapéuticos, efectos secundarios evitables, fracasos terapéuticos y resistencia a los antibióticos. Ha habido mucha discusión en relación con la selección y dosis apropiadas y el mejor intervalo entre las dosis en relación con la evolución clínica incluida la selección de resisten-

cias<sup>3-5</sup>. En general, la mayoría de los estudios clínicos no han sido diseñados para determinar la duración más apropiada del tratamiento antimicrobiano y por ende la duración del tratamiento se suele basar en la costumbre y en la práctica tal como se detalla en las recomendaciones que figuran en el prospecto del medicamento. Muchos médicos creen que tratamientos más breves frente a muchas infecciones probablemente tienen una eficacia similar a los tratamientos más prolongados<sup>6-8</sup>. Un beneficio potencial de los tratamientos breves puede ser una disminución de la presión selectiva de los antimicrobianos. Además, los tratamientos más breves son seguidos con más facilidad por el paciente. Sin embargo, este deseo de acortar el tratamiento no debe comprometer la necesidad de tratar las infecciones de modo eficaz.

Hay considerables datos de que una selección cuidadosa de los antimicrobianos es un factor importante en el desarrollo de la resistencia, ya que parece que algunos agentes antimicrobianos tienen una mayor probabilidad de seleccionar o de promover la resistencia<sup>9</sup>. Recientemente se ha expresado la preocupación sobre el impacto de la larga semivida de los antimicrobianos sobre el desarrollo de la resistencia bacteriana selectiva. Entre los ejemplos figuran el empleo de fluoroquinolonas en patógenos de sensibilidad marginal, como *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Aunque estos agentes puede mejorar el cumplimiento del paciente porque pueden ser dosificados con menor frecuencia, su semivida puede exponer a las bacterias a períodos prolongados de concentraciones subterapéuticas de un agente dado, y por ello conducir a la selección de resistencia.

Aunque la resistencia a los antibióticos es un problema poco común se presentan problemas especiales en el hospital (particularmente en las unidades de cuidados intensivos y en otras unidades de gran dependencia).

Entre los patógenos que causan infecciones hospitalarias, los cocos grampositivos se han vuelto prevalentes durante las dos últimas décadas. Se dan cepas de *S. pneumoniae* con mayor resistencia en países en los que se prescriben antibióticos de modo generalizado y el cumplimiento de los pacientes es bajo. Hay una considerable variación geográfica en su incidencia, incluso entre diferentes ciudades de los mismos países. Son difíciles de obtener los datos de prevalencia nacionales y muchos informes se encuentran sesgados por brotes locales de cepas resistentes. La prevalencia de cepas resistentes a la penicilina se elevó en el Reino Unido entre 1989 y 1997 desde el 0,3% al 7,5%<sup>10</sup>. En otras partes de Europa la resistencia a la penicilina fue de menos del 1% en Finlandia<sup>11</sup> a más del 50% en España<sup>12,13</sup>. En ciertas localidades de los Estados Unidos, el 30% de las cepas de neumococos pueden ser resistentes<sup>14</sup>. La mayoría de las

cepas resistentes a la penicilina en Europa<sup>15</sup>, Estados Unidos<sup>16</sup>, Sudamérica<sup>17</sup> y Asia<sup>18</sup> derivan de tres clones dominantes (serotipos 23F, 6B, 14) que, según se cree, se han originado de España y Francia. Lamentablemente, las cepas de neumococos resistentes a la penicilina son con frecuencia igualmente resistentes a antibióticos no betalactámicos<sup>19,20</sup>. Es probable que la prevalencia mundial de cepas de neumococos resistentes a penicilina y con resistencia múltiple siga aumentando y que disminuya la gama de tratamientos eficaces.

*Staphylococcus aureus* figura como uno de los principales patógenos problemáticos en todo el mundo. Se ha vuelto resistente a los antibióticos en los 58 años desde que se empleó por primera vez la penicilina para tratar infecciones en el hombre seguido de la detección de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en muestras clínicas en 1961. Desde entonces, la frecuencia de SARM como patógeno hospitalario ha aumentado de modo considerable en muchos países, desde menos del 1% en los países escandinavos hasta aproximadamente el 80% en Italia, Francia y Grecia<sup>21</sup>. La resistencia a la meticilina está mediada por la producción de la PBP-2a codificada por el cromosoma<sup>22</sup>, que se une escasamente a la meticilina y otros betalactámicos. La distribución generalizada de SARM representa en la actualidad una amenaza a la práctica hospitalaria, y está diseminándose a la comunidad. Las cepas modernas tienden a ser resistentes a la mayoría de los agentes antiestafilocócicos tradicionales; los glucopéptidos siguen siendo los antibióticos de último recurso en las infecciones graves por SARM. Sin embargo, se ha transferido la resistencia a vancomicina de alto nivel desde enterococos a SARM *in vitro* y puede darse *in vivo* en cualquier momento. Ha habido trabajos recientes de unas cepas de SARM en Japón, Francia y Estados Unidos que muestran una elevación de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de la vancomicina, lo que puede anunciar la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a todos los tratamientos existentes en la actualidad<sup>23, 24</sup>.

Los enterococos han surgido como patógenos hospitalarios durante la última década desde que se describió por primera vez la presencia de enterococos resistentes a los glucopéptidos (ERG). Se han identificado seis genotipos de resistencia a glucopéptidos en enterococos<sup>25-28</sup>. Más frecuentemente la resistencia puede dirigirse frente a la vancomicina y la teicoplanina (fenotipo Van A) o frente a la vancomicina solamente (fenotipo Van B). La mayoría de los ERG europeos poseen el genotipo *VanA*<sup>29</sup> mientras que también se ha observado la diseminación del tipo *VanB* de ERG en algunos hospitales estadounidenses<sup>30</sup>. La resistencia a glucopéptidos es más frecuente en aislados de *E. faecium* que representa una minoría (5% al 10%) de todas las cepas de enterococos aisladas. La gran mayoría de los aislados clínicos de enterococos son *E. faecalis*. Se ha descrito la resistencia a glucopéptidos en *E.*

*faecalis* y hay datos de transferencia genética entre estas citadas especies de enterococos.

Los bacilos gramnegativos continúan siendo causas importantes de infección hospitalaria y comunitaria. La importancia persistente de estas bacterias ha influido sobre el desarrollo y empleo clínico de muchos agentes antimicrobianos, como las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de espectro ampliado. Ha aumentado la resistencia a múltiples antibióticos entre muchos patógenos gramnegativos hospitalarios, en especial *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. durante las dos últimas décadas<sup>31</sup>. Un estudio reciente ha mostrado que el 23% de los aislados de *Klebsiella* spp. son resistentes a las cefalosporinas de espectro amplio por medio de betalactamasas cromosómicas denominadas AmpC. Las betalactamasas de espectro ampliado, que se dan principalmente en *E. coli* y *K. pneumoniae* se han reconocido en *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., y otros bacilos gramnegativos.

Una monitorización cuidadosa de los patógenos hospitalarios y de su sensibilidad a los antimicrobianos puede ser de utilidad generalmente para diseñar y llevar a la práctica la política de prescripción de antibióticos. No obstante, es preciso definir el impacto de la resistencia y la eficacia de cualquier intervención sobre el desenlace clínico.

El control de la resistencia a los antibióticos a escala internacional requerirá la colaboración entre los países y unos esfuerzos concertados para educar a las poblaciones del mundo sobre la resistencia a los antibióticos, y sobre el impacto de su empleo inapropiado. Como un primer paso en esa dirección, varios grupos están en la actualidad intentando localizar la aparición de las cepas bacterianas resistentes. Por ejemplo, una organización internacional, la <http://www.healthsci.tufts.edu/apua/> ha estado monitorizando la aparición en todo el mundo de la resistencia desde 1981. El grupo comparte información con miembros en más de 90 países. También elabora folletos educativos para el público y para los profesionales sanitarios.

Ha llegado el momento de que la sociedad acepte a las bacterias como normales excepto cuando dan lugar a un aumento significativo de enfermedades graves, donde es apropiada la prescripción prudente. La inversión de la resistencia requiere un conocimiento de las consecuencias del empleo de los antibióticos en sentido amplio. Una perspectiva implicada no sólo curará las enfermedades bacterianas sino que preservará la población microbiana por la que las bacterias sensibles a los antibióticos proporcionan un contrapeso para competir con las cepas resistentes. Un esclarecimiento similar debe influir sobre el empleo de fármacos para combatir las infecciones parasitarias, fúngicas y víricas, ya que con el aumento en el consumo de estos medicamentos está apareciendo en la actualidad un aumento preocupante de la resistencia.