

Valor de los sistemas de vigilancia de resistencia a antibióticos

Jesús Oteo y José Campos

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

El descubrimiento de los antibióticos y su aplicación en la práctica médica fue uno de los principales avances cualitativos de la historia de la medicina. Muchas de las enfermedades infecciosas, causantes de una gran morbilidad y mortalidad en la era preantibiótica, pudieron ser tratadas eficazmente y se llegó a pensar que el fin de las infecciones bacterianas estaba cerca. Sin embargo, estos microorganismos, apoyados en su rapidez de replicación, en su elevada tasa de mutaciones espontáneas y en su facilidad en intercambiar información intra e interespecie, han desarrollado distintas maneras para sobrevivir al ataque de los antimicrobianos diseñados por el ser humano. De esta forma, algunas de las especies bacterianas responden con nuevos mecanismos de resistencia o modificaciones de los ya existentes a cada intento humano de elaborar antibióticos cada vez más activos.

En este contexto, la resistencia a antimicrobianos en algunos de los patógenos bacterianos más prevalentes en clínica humana se ha convertido en un problema de salud pública reconocido en todo el mundo^{1,2}, y España es uno de los países europeos más afectados³⁻⁵. La vigilancia epidemiológica es una de las principales armas para su control⁶, ya que el conocimiento detallado de esta problemática debe ser el primer paso para la toma de decisiones que ayuden a su contención. Además, proporciona datos necesarios para diseñar protocolos de tratamiento empírico individualizados en función de la situación epidemiológica de cada área geográfica. La implementación de medidas debe realizarse lo más precozmente posible, antes de que una determinada resistencia se extienda entre la población bacteriana generando una situación de endemia en cuyo caso la eficacia de cualquier intervención es más que dudosa⁷⁻⁹.

El establecimiento de estudios multicéntricos y de sistemas de vigilancia es la principal herramienta de la que se dispone para detectar la aparición y diseminación de la resistencia a antibióticos. En este número se publican 2 estudios multicéntricos en los que se estudia la sensibilidad a antibióticos en *Haemophilus influenzae*. Ambos se han realizado en un período de tiempo similar, la mayoría de las cepas fueron aisladas en 1999, uno de ellos de ámbito nacional con la participación de

21 laboratorios¹⁰ y otro realizado en 12 laboratorios de Cataluña¹¹. El número de cepas estudiado también es semejante con un claro predominio de aislamientos respiratorios y pararrespiratorios de incierto significado clínico. Además, la cifra de cepas invasoras (sangre y líquido cefalorraquídeo) es baja en los dos trabajos, alrededor del 5%. Se ha sugerido que las cepas invasoras, sobre todo las del serotipo b, son más resistentes a ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina y cotrimoxazol¹², mientras que las no capsuladas pueden presentar mayor resistencia a macrólidos, quinolonas y a ampicilina por un mecanismo no enzimático. Los mecanismos tienden a ser distintos en ambos casos: de predominio plasmídico en las tipificables y más por mutaciones en las dianas en las no tipificables. El descenso en el número de infecciones y portadores de *H. influenzae* serotipo b, debido a la introducción de la vacuna conjugada específica, puede generar un cambio en la epidemiología de la patología producida por *H. influenzae* (aumento de cepas no tipificables y de otros serotipos), lo que repercutiría en la resistencia¹³.

La producción de betalactamasa fue superior en el estudio nacional (24%) que en el realizado en Cataluña (17,1%), aunque en las 46 cepas procedentes de Cataluña que se incluyeron en el estudio nacional el porcentaje de cepas productoras fue del 17,4%. En cualquier caso, las cifras no difieren en exceso de las publicadas recientemente en España¹⁴. A pesar de que en algunos estudios parece detectarse un aumento de las cepas resistentes a ampicilina no productoras de betalactamasa¹⁴, en los dos trabajos presentados en este número se describen cifras muy bajas, del 1,25¹⁰ y del 3,6%¹¹.

Es importante destacar la diferente metodología utilizada en la obtención de resultados en cada uno de ellos, y que refleja las dos diferentes filosofías a la hora de diseñar un sistema de vigilancia: utilizar los datos generados por cada laboratorio con su propia metodología habitual, o recoger las cepas y estudiar su sensibilidad en un único laboratorio de forma centralizada. La principal ventaja de esta última es la unificación de la metodología y de los criterios de interpretación, lo cual facilita la comparación de los resultados. Sin embargo, con este sistema es difícil manejar una gran cantidad de datos y mantener la vigilancia durante largos períodos de tiempo. En este caso muchos de los estudios optan por probar sólo una muestra de los aislamientos de cada laboratorio o seleccionar un pequeño número de éstos. El diseño de la selección de los centros participantes y de las cepas que se van a incluir adquiere entonces una gran importancia, con el fin de conseguir una buena validez interna, es decir,

Correspondencia: Dr. J. Campos.
Centro Nacional de Microbiología.
Instituto de Salud Carlos III.
Ctra. Majadahonda a Pozuelo, s/n. 28220 Majadahonda. Madrid. España.
Correo electrónico: jccampos@isciii.es

Manuscrito recibido el 18-12-2002; aceptado el 20-12-2002.

una adecuada representatividad del total de la población estudiada.

El aprovechamiento de la información generada por cada hospital al estudiar sus propias cepas tiene las desventajas ya mencionadas de la variabilidad del método. Por ello, la realización periódica de controles de calidad externos es necesaria para validar los resultados obtenidos con esta metodología, dándoles una adecuada validez externa que les haga comparables^{15,16}. Otro inconveniente que se debe considerar es la no disponibilidad de las cepas, circunstancia frecuente en los estudios que utilizan esta metodología. En contrapartida, facilita la obtención rápida de un gran número de datos (referentes a la práctica totalidad de las cepas aisladas) y su mantenimiento durante largos períodos de tiempo, actuando como sistemas de alerta precoz de la aparición y diseminación de la resistencia.

En un estudio reciente realizado en Inglaterra se compararon los resultados de rutina generados por cada laboratorio con los obtenidos tras el estudio centralizado de una muestra de cepas de cada hospital. La prevalencia de resistencia a ampicilina, ciprofloxacino, gentamicina y cotrimoxazol fue esencialmente la misma con ambos métodos¹⁷.

Los criterios utilizados a la hora de categorizar una cepa como sensible o resistente pueden variar ostensiblemente las cifras de resistencia comunicadas. Existe un gran número de sociedades microbiológicas que establecen distintos puntos de corte, unos con una base más microbiológica (presencia o ausencia de mecanismos de resistencia), otros más clínicos (eficacia o no de un determinado antibiótico). Esta problemática es de especial interés en los sistemas de vigilancia en los que participan varios países aportando datos que pueden estar interpretados con sus propios puntos de corte. De esta forma puede darse la circunstancia de que en una red internacional como el European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), el 100% de los neumococos informados por Suecia sean no sensibles a ciprofloxacino ($> 0,12 \text{ mg/l}$) mientras que sólo lo sean aproximadamente el 5% de los informados por Bélgica ($> 1 \text{ mg/l}$)¹⁸. Esta categorización en función de determinados criterios a veces dificulta más que facilita la interpretación de los resultados y de su evolución temporal. Para minimizar estos problemas es imprescindible que los estudios multicéntricos y las redes de vigilancia de resistencia a antibióticos manejen datos cuantitativos (concentración inhibitoria mínima [CIM]) que puedan ser comparados entre sí, independientemente de las categorizaciones que de ellos se puedan hacer, mediante el análisis de series de datos temporales que permita la detección de tendencias. La utilización de sistemas de microdilución comerciales, que normalmente tienen un número bajo de diluciones, dificulta en ocasiones el conocimiento de la verdadera CIM y, en consecuencia, limita el estudio de tendencias. El European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) es un comité de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) que tiene como objetivo la unificación de la metodología de las pruebas de sensibilidad en los diferentes países europeos. Para ello está trabajando en dos vertientes: establecer unos criterios europeos comunes, recientemente ha publicado unas

recomendaciones en este sentido¹⁹; y utilizar los datos cuantitativos de CIM para distinguir poblaciones sensibles de poblaciones resistentes.

En la actualidad son bastantes los programas que están abordando el tema de la resistencia a antibióticos a nivel mundial. En Estados Unidos se inició en 1998 el International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance (INSPEAR), impulsado por el Programa de Infección Hospitalaria de los Centers for Disease Control (CDC) y en el que colaboran microbiólogos y epidemiólogos hospitalarios de Estados Unidos y Europa²⁰. Ese mismo año, la V Dirección General de la UE (Dirección General encargada de la salud) fundó el proyecto EARSS. El EARSS pretende reducir la resistencia a antimicrobianos mediante la elaboración de bases de datos globales que permitan evaluar y comparar la resistencia a antibióticos en los distintos estados miembros de la Unión Europea (UE) a lo largo del tiempo, así como facilitar la adopción de nuevas directrices en el uso de antibióticos. Actualmente recoge información de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*. En 2001, más de 600 laboratorios de 27 países participaron en EARSS y en el control de calidad externo que el United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (UK-NEQUAS) diseña anualmente. España participa en EARSS desde su inicio, y en 2000 se recogió información de 1.525 cepas invasoras, 903 de *S. aureus* en 31 hospitales⁵ y 622 de *S. pneumoniae* en 33 hospitales³. En 2001, con la incorporación de *E. coli* y enterococos, los aislamientos de los que se dispuso información en España fueron 3.997, de los cuales 1.962 eran *E. coli*⁴.

En paralelo a EARSS, la UE ha puesto en funcionamiento en 2002 el European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). El ESAC pretende obtener información fiable del consumo comunitario e intrahospitalario de antibióticos en los distintos países europeos relacionándolos con los datos de resistencia, obteniendo así una visión en conjunto de esta problemática.

Estos dos grandes sistemas de vigilancia, INSPEAR y EARSS, fueron creados y actualmente trabajan bajo el amparo de instituciones oficiales, CDC y UE, respectivamente. Sin embargo, la mayoría de los programas de estudio de la resistencia a antibióticos en el mundo son de iniciativa privada y están patrocinados por distintos laboratorios farmacéuticos. El Alexander Project, esponsorizado por GlaxoSmithKline, es el más antiguo, con más de 10 años de vigencia. Veintitrés países de todo el mundo participan en este estudio longitudinal y multicéntrico que recoge datos de sensibilidad de los aislamientos respiratorios de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*²¹. En la misma línea, se creó el SENTRY Antimicrobial Surveillance System con el patrocinio de Bristol-Myers Squibb. Se trata de otra red de vigilancia que engloba 25 países distribuidos por los cinco continentes y que aporta datos de sensibilidad de patógenos implicados en infecciones de distintas localizaciones²². Otros estudios semejantes son el Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin (PROTEK), que patrocinado por Aventis estudió sólo aislamientos

implicados en infecciones respiratorias²³; y el Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) patrocinado por Astra-Zeneca y que recoge información de sensibilidad antibiótica de patógenos aislados en los servicios hospitalarios en los cuales el consumo de meropenem es alto, correlacionando la resistencia antibiótica encontrada con la prescripción de antibióticos²⁴.

El Surveillance Network Database (TSN) es un sistema de vigilancia que recoge diariamente vía electrónica los datos generados por cada laboratorio participante. Desarrollado por Focus Technologies Inc. (<http://www.focusanswer.com/>) dispone de información prácticamente a tiempo real de alrededor de 800 laboratorios de 10 países entre los que se encuentra España.

La resistencia a antibióticos es una realidad y el conocimiento de su evolución es necesario. Los sistemas de vigilancia, aunque con una metodología variable, generan una información muy válida que no difiere en exceso entre ellos cuando las series son suficientemente grandes y el diseño adecuado. Pero el conocer la realidad de un problema no lo soluciona. Los actuales esfuerzos, que sin duda pueden y deben ser mejorados, en el campo de la vigilancia, no sirven de nada si no se utilizan como base para implementar las medidas necesarias para el control de la resistencia. Es imprescindible la cooperación de todos los sectores que habitualmente utilizan antibióticos (medicina humana, veterinaria, agricultura, consumidores) junto con los responsables de la Administración. Los Ministerios de Sanidad europeos han propuesto la creación nacional de los llamados *Inter Sectorial Coordinating Mechanisms* (Grupos de Coordinación Intersectorial) mediante la firma de la directiva 2002/77/EC Council recommendations of the prudent use of antimicrobial agents in human medicines²⁵. En la mayoría de los países europeos, esperamos que en breve también en España, estos grupos de trabajo ya están elaborando documentos con recomendaciones precisas para la toma de contramedidas. Es el tiempo de actuar si no queremos volver a una situación semejante a la de la época preantibiótica. Porque el conocimiento no es suficiente, la toma de decisiones ya no es aplazable.

Bibliografía

- World Health Organisation. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Genève: WHO, 2001.
- The Copenhagen Recommendations. Report on the UE Conference on the Microbial Threat. Denmark: Ministries of Health, Food, Agriculture and Fisheries. Denmark, 1999.
- Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez JA, Baquero F, y miembros españoles del grupo European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Resistencia a antibióticos en *Streptococcus pneumoniae* aislados de LCR y sangre en 33 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). Enferm Infect Microbiol Clin 2003;21:12-9.
- Oteo J, Campos J, Baquero F. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). J Antimicrob Chemother 2002;50:945-52.
- Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez JA, Baquero F, y miembros españoles del grupo European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* aislados de sangre en 31 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). Med Clin (Barc) 2002;119:361-5.
- Williams RJ, Heymann DL. Containment of antimicrobial resistance. Science 1998;279:1153-4.
- Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* spp. Infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med 1993;119:353-8.
- Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. USA: Proceedings of the National Academy of Sciences 1999;96:1152-6.
- Levin BR, Lipsitch M, Perrot V, Schrag S, Antia R, Simonsen L, et al. The population genetics of antibiotic resistance. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl 1):S9-16.
- Aracil B, Gómez-Garcés JL, Alós JI y el Grupo Español de Estudio de la Infección en Atención Primaria (IAP-SEIMC). Sensibilidad de *Haemophilus influenzae* aislados en España a 17 antimicrobianos de administración oral. Enferm Infect Microbiol Clin 2003;21:129-34.
- Latorre C, Sanfelix I y Grupo de Trabajo de Hospitales Comarcales de Cataluña. *Haemophilus influenzae*: características fenotípicas de las cepas aisladas en 12 hospitales catalanes durante un año. Enferm Infect Microbiol Clin 2003;21:124-8.
- Campos J, Seuba T, Trujillo G, Rodríguez A, Roca J. Resistencia de *Haemophilus influenzae* a múltiples antibióticos asociada al serogrupo B. Enferm Infect Microbiol Clin 1993;11:552-4.
- Campos J. *Haemophilus influenzae*: From the post-vaccination era to antibiotic resistance. Clin Microbiol Infect 2001;7:287-90.
- Marco F, García de Lomas J, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, Fernández-Mazarrasa C, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,730 *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3226-8.
- Snell JJ, Brown DF. External quality assessment of antimicrobial susceptibility testing in Europe. J Antimicrob Chemother 2001;47:801-10.
- Bronzwaer S, Buchholz U, Courvalin P, Snell J, Cornaglia G, De Neeling A, et al. Comparability of antimicrobial susceptibility test results from 22 European countries and Israel: An external quality assurance exercise of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) in collaboration with the United Kingdom National External Quality Assurance Scheme (UK NEQAS). J Antimicrob Chemother 2002;50:953-64.
- Livermore DM, Threlfall EJ, Reacher MH, Johnson AP, James D, Cheasty T, et al. Are routine sensitivity test suitable for the surveillance of resistance? Resistance rates amongst *Escherichia coli* from blood and CSF from 1991-1997, as assessed by routine and centralized testing. J Antimicrob Chemother 2000;45:205-11.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS annual report 2001. On-going surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. National Institute of Public Health and the Environment 2002. Bilthoven, The Netherlands.
- European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution. Definitive Document E. Def 3.1. Clin Microbiol Infect 2000;6:509-15.
- Richel HM, Mohammed J, McDonald LC, Jarvis WR and INSPEAR. Building Communication Networks: International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance. Emerg Infect Dis 2001;7:319-22.
- Felmingham D, Washington J. Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens-findings of the Alexander Project 1992-1996. J Chemother 1999;11:5-21.
- Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001;32 (Suppl 2):S1-93.
- Felmingham D. The need for antimicrobial resistance surveillance. J Antimicrob Chemother 2002;50(Suppl S1):1-7.
- Turner PJ. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection): A global overview. J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl T2):9-23.
- Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿Qué hacer ahora? Med Clin (Barc) 2002;119:656-8.