

# ANTIBIÓTICOS: SELECCIÓN Y RESISTENCIAS



## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos (RA) es una amenaza para la salud pública mundial<sup>1</sup>. Implica infecciones que evolucionan peor, que prolongan estancias hospitalarias con incremento de costes económicos y sociales y que, en algunos casos, puede incluso llegar a duplicar el riesgo de muerte de los pacientes con infecciones por gérmenes resistentes. Además, incrementa el riesgo de la propagación de la infección a otras personas, animales, alimentos y medio ambiente<sup>2</sup>.

Para las bacterias, el desarrollo de resistencia a los antibióticos es un proceso evolutivo natural en términos de supervivencia. Este proceso limita la vida útil de los antibióticos. Su uso indiscriminado e inadecuado favorece la aparición y la propagación de bacterias resistentes, además de la posibilidad de reacciones adversas. El desarrollo de nuevos fármacos por sí solo no será suficiente para hacer frente a este creciente problema<sup>3</sup>. La RA es un problema grave en expansión que requiere de un abordaje global y multidisciplinario, y que, de no ser contenido, puede llevarnos a una era post-antibiótica.

Hasta un 90% del consumo de antibióticos en España se produce en el ámbito de Atención Primaria, donde una tercera parte de las consultas están relacionadas con las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias<sup>4</sup> y, en niños, este valor puede llegar a alcanzar el 50%. Estos datos evidencian que es en este ámbito donde las recomendaciones sobre el uso apropiado de antibióticos pueden tener un impacto importante en la tarea de preservar la salud pública, así como en la de disminuir las resistencias a antibióticos.

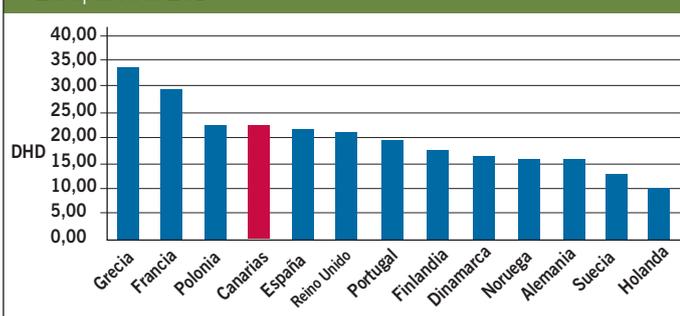
En esta ocasión se presentan datos de consumo que pretenden focalizar el problema y analizar el uso de los antibióticos y la calidad de los mismos en cuanto a la selección.

## ALGUNOS DATOS DE CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Las comparaciones de consumo de medicamentos entre poblaciones de diferentes áreas geográficas se realizan mediante el cálculo de la DHD\*.

En la medicina comunitaria, los datos publicados por el último informe del Organismo de Vigilancia Europeo de Consumo de Antibióticos, correspondientes a 2014<sup>5</sup>, posicionan a España entre los países con consumo más elevado de antibióticos (DHD de 21,64) (figura 1). En nuestra Comunidad Autónoma y en el mismo periodo se alcanzó una DHD de 22,15, superando el valor nacional, ya de por sí alejado de los de algunos países de nuestro entorno, como Holanda (DHD 10,58), Suecia (DHD 13,01) o Alemania (DHD 14,60), entre otros. Este dato ha aumentado un punto en el último año en Canarias (DHD 23,15).

**Figura 1.** Consumo de antibióticos en Atención Primaria en Europa. Año 2014



\*DHD es el número de Dosis Diarias Definidas (DDD\*) por 1.000 habitantes y día, proporciona una idea aproximada del volumen de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco. En nuestro medio este dato se extrae a partir de las dispensaciones realizadas a través de recetas del Sistema Nacional de Salud, sin contabilizar el consumo mediante receta privada. Como dato poblacional se toman los pacientes asignados al Servicio Canario de la Salud.

La DDD es la dosis media diaria supuesta de un fármaco, cuando se usa en su indicación principal. Es una unidad técnica internacional de medida del consumo de medicamentos, que se establece de manera arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, las recomendaciones del laboratorio fabricante y según la experiencia acumulada con cada producto.

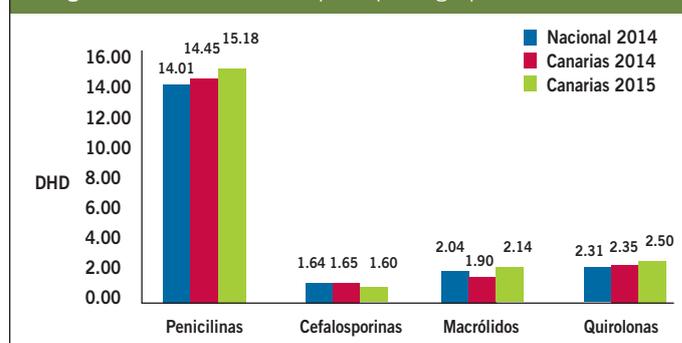
**Tabla 1.** Tasas de consumo de antibióticos sistémicos en países Europeos. Comparativa Canarias 2014-15

Región	Consumo relativo (%DHD respecto al total de antibióticos sistémicos)				% Espectro antibióticos sistémicos: (amplio/estrecho)
	Penicilinas sensibles a betalactamasas	Penicilinas con inhibidor de betalactamasas	Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	Fluoroquinolonas	
Dinamarca	26,9	8,2	<0,1	3,1	0,63
Finlandia	6,9	7,7	<0,1	4,5	0,73
Francia	0,6	24,8	5,2	6	40,21
Alemania	5,5	3,2	2,2	9,2	5,62
Grecia	<0,1	21,2	0,4	7,6	606,81
Holanda	2,9	14,6	<0,1	7,4	7,77
Noruega	20,1	<0,1	<0,1	3,2	0,21
Polonia	0,9	16,6	<0,1	5,3	29,02
Portugal	<0,1	43,8	0,9	10,4	37,88
España	0,4	39,2	1,8	10,6	76,13
Suecia	24,7	6,2	0,2	5,3	0,37
Reino Unido	4,1	6,3	<0,1	2,3	1,64
Canarias 2014	0,72	45,64	2,18	10,53	75,30
Canarias 2015	0,75	45,21	2,07	10,74	75,83

Adaptado de The European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)<sup>4</sup>

Es importante conocer la distribución de este consumo entre los diferentes subgrupos de antibióticos sistémicos de mayor peso: penicilinas, cefalosporinas, macrólidos y lincosamidas y quinolonas (figura 2 y tabla 2).

**Figura 2.** Consumo de los principales grupos



Los últimos datos publicados a nivel europeo<sup>5</sup> posicionan a las penicilinas como el subgrupo de antibacterianos más consumido en el medio extrahospitalario en 2014 en España, comportamiento que se repite en Canarias.

Este dato parece en principio positivo, sin embargo, en relación a la selección de organismos resistentes, las diferencias entre penicilinas marcan aspectos importantes. Así, de forma similar a lo reportado a nivel nacional<sup>6</sup>, llama la atención el porcentaje de contribución al total de penicilinas que supone las penicilinas con inhibidores de betalactamasa (PIB) la amoxicilina con ácido clavulánico (tabla 2). En 2014, las PIB representaron en Canarias el 69,94% de las DHD de penicilinas frente al 26,88% de amoxicilina, y una DHD sobre el total de antibióticos de 45,64, superando cualquier valor de los países recogidos en la tabla 1. En 2015 los valores se mostraron muy similares. Por el contrario, los datos de porcentaje de penicilinas sensibles a betalactamasas (Penicilina V oral, bencilpenicilina-procaína, bencilpenicilina-benzatrina) se encuentran en el extremo opuesto, con una DHD sobre el total de antibióticos sistémicos de 0,72 en 2014.

Tabla 2. %DHD respecto al total del grupo

	2014	2015
PIB (AMOXICILINA+ACIDO CLAVULANICO)	69,94	68,93
PENICILINAS CON ESPECTRO AMPLIADO	26,92	27,96
PENICILINAS SENSIBLES A LA BETA-LACTAMASA	1,1	1,15
PENICILINAS RESISTENTES A LA BETA-LACTAMASA	2,04	1,91
CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACION	0,82	0,89
CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACION	69,91	69,14
CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION	29,26	29,97
AZITROMICINA	47,19	52,37
CLARITROMICINA	39,71	36,31
ERITROMICINA	4,75	4,04
RESTO MACROLIDOS	3,60	2,90
CLINDAMICINA	4,62	4,29
CIPROFLOXACINO	48,4	47,2
LEVOFLOXACINO	33,9	38,5
OTRAS QUINOLONAS	17,70	14,29

Entre las cefalosporinas, cuarto grupo de antibióticos más consumido en 2014, tanto a nivel nacional como en Canarias (DHD España: 1,64; DHD Canarias: 1,65), llama la atención la escasa utilización de cefalosporinas de 1ª generación que supone el 0,82% del total de cefalosporinas. Algo similar ocurre con los macrólidos y lincosamidas, con una menor utilización, dentro del grupo, de los antibióticos de menor espectro. Ambos subgrupos son superados por las quinolonas que se posicionan en el segundo lugar del consumo.

Estos datos nos alejan de un escenario óptimo de porcentaje de utilización de antibióticos de espectro amplio/estrecho, ya que su valor, similar al nacional en 2014 y que se mantiene en 2015, es muy superior a los países de nuestro entorno, incluso a los de aquellos con un consumo en DHD más elevado que el nuestro (por ejemplo Francia DHD 29,01, Tasa amplio/reducido 40,21), y muy lejos de países como Noruega, Suecia o Finlandia, donde la selección del antibiótico de espectro reducido supera a los de amplio espectro.

**Conviene insistir en que la evidencia actual demuestra claramente que el uso inadecuado de antimicrobianos de amplio espectro está asociado a la selección de bacterias resistentes a los mismos** (bacterias Gram negativas productoras de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), *S. aureus* resistentes a la metilicina (SARM)) y a la inducción de la infección por *Clostridium difficile*, por lo que deben ser evitados, a menos que existan indicaciones clínicas claras para su uso.

Una forma de disminuir la presión selectiva sobre las bacterias en el intestino y el medio ambiente, y con ello reducir la posibilidad de seleccionar cepas resistentes<sup>2</sup>, es utilizar antibióticos de espectro reducido como las penicilinas sensibles a beta-lactamasas y las cefalosporinas de 1ª generación, de elección en muchas de las situaciones relacionadas con la prescripción antibiótica en Atención Primaria.

Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales, y en general no requieren tratamiento antibiótico.

La resistencia adquirida del neumococo (*S. pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.

Las infecciones causadas por *S. pyogenes*, tanto en infecciones respiratorias como en piel y partes blandas, son susceptibles de tratamiento con penicilina V. El *S. pyogenes* no es productor de beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al antibiótico antes citado y se desaconseja su uso<sup>5</sup>.

En las infecciones con sospecha de ser producidas por *S. aureus*, sería de elección un betalactámico resistente a penicilinas como cloxacilina o una cefalosporina de 1ª generación como cefadroxilo o cefalexina, antibióticos de espectro reducido y con menor probabilidad de selección de cepas resistentes, y con menos efectos adversos sobre la flora microbiana protectora que el resto de betalactámicos orales, por lo que amoxicilina-ácido clavulánico sería una alternativa. Ninguno de ellos sería útil ante la sospecha de SARM ya que no poseen actividad frente al mismo<sup>7</sup>.

De forma similar, las cefalosporinas de 2ª generación, se consideran una alternativa, ya que frente a bacterias grampositivas poseen un espectro similar o ligeramente inferior a las cefalosporinas de 1ª generación, pero una mayor estabilidad a la hidrólisis por beta-lactamasas producidas por bacterias gramnegativas<sup>8</sup>. Las cefalosporinas de 3ª generación deben reservarse para usos muy justificados en el medio ambulatorio. Las de administración oral comparten las indicaciones con las de 2ª y, en contraste con éstas, cefixima y ceftibuteno tienen poca o ninguna actividad frente a *S. aureus*.

En cuanto a los macrólidos, excepto en casos muy concretos (alergia a betalactámicos, infección respiratoria por gérmenes atípicos o infección por *B. pertussis*), no son antibióticos de primera línea en Atención Primaria debido al aumento de las tasas de resistencias en España. Por ejemplo, *S. pyogenes* presenta tasas de resistencia del 20 al 35% frente a los macrólidos de 14 átomos de carbono (eritromicina, claritromicina y roxitromicina) y a los de 15 átomos de carbono (azitromicina), aunque mantiene una sensibilidad aceptable a los de 16 átomos de carbono (josamicina y midecamicina)<sup>9</sup>.

Las fluoroquinolonas no constituyen la primera línea en el tratamiento de las infecciones en Atención Primaria, debido a los altos niveles de resistencias de microorganismos como *E. coli* y el preocupante incremento en la incidencia de cepas BLEE. El consumo previo con antibióticos, particularmente con éstos, se ha identificado como factor de riesgo para la adquisición de estas cepas<sup>10</sup>.

A todo ello hay que añadir los efectos adversos nada despreciables con estos medicamentos:

- El riesgo de hepatotoxicidad aguda por amoxicilina-ácido clavulánico, que es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta<sup>11</sup>.
- Las interacciones y efectos adversos de los macrólidos, como una prolongación del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardiaca y *torsade de pointes*, por lo que se debe tener especial precaución en pacientes de riesgo.
- Los efectos adversos de las fluoroquinolonas que, aunque poco frecuentes, pueden ser incapacitantes y potencialmente permanentes (artropatías, tendinitis y rotura del tendón, arritmias y alargamiento de onda QT, entre otras), y han llevado a la FDA a declarar que estos riesgos pueden superar los beneficios para los pacientes con sinusitis aguda, bronquitis aguda y las infecciones del tracto urinario no complicadas, que tienen otras opciones de tratamiento<sup>12</sup>.

## CONCLUSIONES

- Las resistencias a los antibióticos suponen un problema de salud pública mundial.
- El elevado uso que hacemos de antibióticos de amplio espectro en nuestra Comunidad, fundamentalmente a costa de amoxicilina-ácido clavulánico, no es una buena noticia.
- Es necesario incorporar nuevos indicadores en los programas de gestión convenida para monitorizar el consumo, con la finalidad de un uso correcto de los antibióticos y evitar la expansión de resistencias.
- Todos los profesionales sanitarios debemos tomar conciencia de lo que conlleva la buena utilización de todos los antibióticos y mejorar la utilización de los mismos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nota informativa de la AEMPS 23 de septiembre de 2016. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/laAEMPS/2016/docs/NI-AEMPS\\_11-2016-reunion-ONU-antibioticos.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/laAEMPS/2016/docs/NI-AEMPS_11-2016-reunion-ONU-antibioticos.pdf)
2. ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance 2014 summary OMS.
3. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance. Progress report May 2014.
4. Ulor C, Hernández S. Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante todo un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:222-6.
5. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/health-topics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/ESAC-Net/Pages/ESAC-Net.aspx>
6. Uso de antibióticos en España 1992-2009. Observatorio del medicamento. AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>
7. José Mensa y cols. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26 (Suppl. 1): 1-84
8. Martindale 2ª edición. Editorial Pharma Editores. 2006

9. USO ADECUADO DE ANTIBIÓTICOS EN PEDIATRÍA. INFECCIONES AGUDAS DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR. Boletín Canario de Uso Racional del Medicamento del SCS. Vol. 7, Nº 3, diciembre 2015. Disponible en: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/>
10. Hernández, Ana María García, et al. "Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales." *Revista Española de Quimioterapia* 24.2 (2011): 57-66. Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>
11. Uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. Nota informativa. Ref: 2006/01. 13 de marzo de 2006. AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/home.htm>
12. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La FDA aconseja restringir el uso de antibióticos a base de fluoroquinolonas. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm501413.htm>

**AUTORES:** Mercedes Plasencia Núñez, Nuria Bañón Morón, J. Luis Castellano Cabrera, Ángela Martín Morales.

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989.

**Depósito Legal:** GC 1103-2008

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>



### Comité Editorial:

<b>Presidenta</b>	Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
<b>Vocales</b>	Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica). Nuria Bañón Morón (Farmacéutica). José Luis Castellano Cabrera (Médico de Familia). Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica). Elena López Muñoz (Farmacéutica). Ángela Martín Morales (Farmacéutica).
<b>Coordinadora</b>	Erika Montes Gómez (Médico de Familia).